

OSTETRICA E GINECOLOGIA

Avviso: il presente materiale è prodotto sulla base delle dispense degli studenti, per cui non si può considerare niente di più che un ausilio parziale allo studio, in nessun caso sostitutivo delle lezioni e del libro di testo.

Si invita a segnalare errori e inesattezze ai riferimenti email sopra citati.

Hackmed non è in nessun caso responsabile delle conseguenze di qualsiasi utilizzo venga fatto del presente file da parte di chiunque.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

OSTETRICIA

Fisiologia della gravidanza

L'inizio della gravidanza è reso possibile da una serie di eventi così schematizzabili:

1. **migrazione degli spermatozoi**
2. **capacitazione**
3. **captazione dell'ovocita**
4. **reazione acrosomale**
5. **fertilizzazione (fecondazione) dell'ovocita**
6. **trasporto della blastocisti in cavità uterina e annidamento**

Migrazione

Processo che inizia già all'interno dell'apparato genitale maschile: gli spermatozoi infatti portandosi dai tubuli seminiferi ai dotti efferenti e poi all'epididimo dove sono depositati, acquistano la motilità necessaria per risalire dalla vagina al terzo esterno delle tube dove normalmente avviene la fecondazione. Inoltre l'abbondante secreto delle vescicole seminali e della prostata fornisce agli spermatozoi un rivestimento proteico che è importante per la tolleranza immunologica femminile nei confronti degli Ag spermatici.

Dopo l'eiaculazione il liquido seminale (2-5 ml) coagula nell'ambiente vaginale (acido e quindi ostile); il coagulo si liquefa dopo 20-30' ad opera degli enzimi prostatici, mentre il plasma seminale, il muco cervicale e le secrezioni vaginali formano un efficace sistema tampone contro l'acidità della vagina (che tende a immobilizzare gli spermatozoi e ad abbreviarne la vita).

La vagina costituisce già una barriera in grado di bloccare la > parte degli spermatozoi: quelli + mobili invece riescono a penetrare nel muco cervicale alcalino, fino all'esocervice, dove possono sopravvivere fino a 4 gg. Il muco è comunque viscoso e costituisce un ostacolo al transito degli spermatozoi: esso è più facilmente attraversabile nella fase follicolare tardiva, quando l'↑ della secrezione estrogenica lo rende + fluido.

È probabile che la corrente del muco cervicale disponga le fibrille in maniera lineare così da dirigere lo spermatozoo verso l'alto. Dalle cripte dell'esocervice dove si annidano infatti gli spermatozoi vengono rilasciati in maniera continua e per un tempo prolungato, così da garantire una disponibilità continua e una > probabilità di incontrare l'ovocita.

Le contrazioni uterine sono essenziali per spingere gli spermatozoi verso le tube: esse sono promosse dall'ossitocina (liberata in > quantità dall'adenoipofisi durante il coito) e dalle PG presenti nel liquido seminale.

A livello della giunzione utero-tubarica vi è un'altra barriera meccanica che determina un'ulteriore selezione quantitativa, per impedire che un eccessivo numero di spermatozoi raggiunga l'uovo.

Superata la barriera, la progressione verso il terzo esterno è favorita dalle correnti sierose endoluminali e dai movimenti (anti)peristaltici delle tube.

Dopo tutti ostacoli, dei 200-300 milioni di spermatozoi rimangono solo 200 valorosi. Alcuni di essi, non contenti di essere arrivati così lontano, non essendo trattenuti dalle tube passano in cavità peritoneale.

Capacitazione

Il passaggio attraverso il muco cervicale rimuove lo sperm coat (il rivestimento proteico) ed è responsabile della capacitazione, un fenomeno che consiste nell'↑ della fluidità e della permeabilità della membrana, che permette l'avvenire della reazione acrosomale e inoltre conferisce allo spermatozoo maggiore mobilità che permette il passaggio attraverso la zona pellucida. È un fenomeno reversibile, Ca-dipendente, che si realizza nel giro di 6-7 h. E' promossa da enzimi del plasma seminale e da glicosaminoglicani del liquido follicolare.

Captazione dell'ovocita

Come lo spermatozoo anche l'ovocita nel passaggio attraverso le tube subisce un processo di maturazione che ne permette il riconoscimento e la penetrazione da parte del gamete maschile e la formazione dei pronuclei maschili e femminili.

Superato lo strato di cellule follicolari della corona radiata lo spermatozoo raggiunge la zona pellucida, composta da mucopolisaccaridi, mucoproteine e acido sialico, dotata di recettori specifici per gli spermatozoi che attivano la reazione acrosomale che porta alla liberazione di una varietà di enzimi in grado di digerire i componenti della zona pellucida

Fecondazione

Il cumulo ooforo (insieme di cellule che circondano l'ovulo) liberano sostanze che stimolano la reazione acrosomale. Gli spermatozoi che riescono a superare il complesso cumulo ooforo – corona radiata sono avvantaggiati nella capacità di superare la zona pellucida, non avendo “spreco” gli enzimi acrosomali.

La zona pellucida viene attraversata in obliquo in un tempo di 4-10' dallo spermatozoo, che si lega agli appositi recettori attraverso la parete posteriore della membrana acrosomale. La barriera viene superata grazie all'acrosina e al vigoroso movimento dei flagelli.

Dopo aver attraversato lo spazio perivitellino si stabilisce un contatto diretto tra la testa del nemasperma e la membrana plasmatica dell'ovocita, che emette estroflessioni che si fondono con la membrana acrosomale interna.

Alla fusione fa seguito un'onda di depolarizzazione della membrana eritrocitaria che la rende refrattaria all'ingresso di altri spermatozoi (*blocco rapido della polispermia*). Il blocco lento della polispermia è determinato invece dal rilascio nello spazio perivitellino di granuli corticali contenenti enzimi che idrolizzano i recettori ZP3.

Dopo l'ingresso lo spermatozoo viene lisato con esposizione del pronucleo maschile, la cui cromatina si decondensa. Nel frattempo riprende la seconda divisione meiotica dell'ovocita, con estrusione del secondo globulo polare e si organizza il pronucleo femminile, che si fonde con quello maschile grazie all'azione dei microtubuli. Si forma così lo **zigote**.

Dopodiché iniziano le prime divisioni mitotiche, indicate col termine di clivaggio dell'embrione, che producono numerosi blastomeri. Il clivaggio è un processo lento, richiede 14-26 h per ogni divisione meiotica e avviene nella tuba: le dimensioni del pre-embrione non ↑ perché contemporaneamente ↓ il rapporto N/C.

Inizia quindi la migrazione verso l'utero, sostenuta da movimenti peristaltici della tuba e dalla corrente del fluido tubarico; durante la migrazione che impiega circa 120 h, continuano le mitosi, che portano alla formazione della morula (16 cellule) e della blastocisti (32-64 cellule). Si forma anche la cavità blastocelica con all'interno un cumulo di cellule che costituisce l'abbozzo dell'embrione vero e proprio.

La blastocisti fluttua libera in cavità uterina per 2-3 gg prima di impiantarsi.

CENNI DI EMBRIOLOGIA

Le prime divisioni cellulari dello zigote sono dirette da messaggeri materni, ma già allo stadio in cui sono presenti due cellule viene attivato il genoma embrionario.

La morula scende lungo la tuba: la velocità di progressione è regolata dalla contrattilità della tuba, dalla corrente di fluido tubarico e dalla contrazione di due sfinteri (intramurale e della giunzione istmo-ampollare) che regolano il momento di ingresso in utero.

La morula entra nella cavità uterina nel 4°-5° giorno dalla fecondazione e per 2 giorni vi fluttua libera, mentre le secrezioni delle ghiandole endometriali dissolvono la membrana pellucida.

Intanto all'interno della blastocisti compare una cavità (blastocelica) con all'interno il pre-embrione, mentre le cellule esterne formeranno il trofoblasto, che si differenzia in cito-t. e sincizio-t. (determinante per l'impianto nell'endometrio). Esso produce steroidi e proteine con funzione ormonale, come la gonadotropina corionica (h.C.G.) dosabile nel sangue materno già dopo 9 giorni dalla fecondazione.

L'**annidamento** è il processo con cui la blastocisti attraverso il trofoblasto aderisce alla parete uterina e vi penetra in profondità fino a raggiungere l'apparato circolatorio materno. In più della metà dei casi l'annidamento avviene sulla parete posteriore dell'utero. Perché l'annidamento possa avvenire è necessario che siano trascorsi almeno 2-3 gg dall'ingresso della blastocisti nell'utero, che gli enzimi del liquido uterino abbiano dissolto la membrana pellucida e che l'endometrio sia in fase secretiva.

Dopo aver aderito alle cellule epiteliali il trofoblasto secerne enzimi che digeriscono la matrice intercellulare che tiene unite le cellule della superficie endometriale. La blastocisti si impiante sempre con il polo embrionale, cioè il punto in cui l'embrioblasto aderisce al trofoblasto: per cui la cavità amniotica primitiva sarà sempre orientata verso l'endometrio.

All'invasione trofoblastica si oppone la **reazione deciduale**: a partire dalla sede d'impianto per poi estendersi a tutto l'utero, l'endometrio diventa decidua per tutto il resto della gravidanza. I fibroblasti dello stroma endometriale proliferano e si riempiono di vacuoli di glicogeno.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

→la reazione deciduale ha lo scopo di limitare l'invasività del trofoblasto e garantire la tolleranza immunologica materna nei suoi confronti.

È un processo regolato dall'*azione combinata estroprogestica materna*, probabilmente innescata da un segnale embrionario (CO₂??).

Il trofoblasto produce anche h.C.G. o ormone luteostimolante, necessario per la sopravvivenza del corpo luteo che deve produrre il progesterone necessario fino al 6° mese di gravidanza (dopo viene prodotto direttamente dalla placenta).

L'impossibilità dell'annidamento è molto frequente per embrioni portatori di gravi anomalie genetiche e ciò rappresenta un meccanismo di selezione naturale. Si calcola che il 50% degli embrioni concepiti non arrivano a termine.

Nella specie umana il trasferimento dell'embrione dopo fecondazione in vitro (FIVET) ha una bassa % di successo, mentre > è quella del trasferimento dell'embrione. Nelle procedure in vitro manca un valido filtro per la selezione di nemaspermi anomali, che in vivo è data dal muco cervicale.

Il periodo pre-embriionario

Dopo l'annidamento le cellule del pre-embrione si differenziano in uno strato adiacente al trofoblasto (epiblasto) e in uno sottostante (ipoblasto). L'epiblasto forma un disco che nella parte centrale dà origine all'embrione e in quella periferica al mesoderma extra-embriionario, che tappezza la superficie interna del citotrofoblasto formando il **corion**. All'interno dell'epiblasto si forma la primitiva cavità amniotica, mentre parallelamente, dal versante opposto rispetto al disco embrionario si forma il sacco vitellino.

Il terzo foglietto embrionario, il mesoderma, si forma per proliferazione e riarrangiamento dell'epiblasto. Il mesoderma centralmente forma un cordone longitudinale, detto notocorda, che darà origine alla colonna vertebrale. In due piccole zone circolari, una craniale e una caudale, il mesoderma non si forma: tali zone daranno origine al bocca e ano rispettivamente.

Il periodo embrionario e l'organogenesi

Mentre continua a crescere, flettendosi per adeguarsi alla forma della cavità, inizia l'organogenesi: il primo a svilupparsi (solo 18 gg dopo la fecondazione) in ordine di tempo è il sistema nervoso, che è anche l'ultimo apparato a completare lo sviluppo (dopo la nascita).

Il **Sistema Nervoso** deriva da un'area di cellule neuroectodermiche che proliferano lateralmente e formano prima una fossetta che poi viene chiusa da due pliche longitudinali, formando il tubo neurale. La fusione inizia al 25° giorno e si completa al 27°, procedendo in senso craniocaudale.

Il tubo neurale dà origine al SNC mentre le due creste neurali longitudinali danno origine al SNP.

La parte craniale del tubo neurale si accresce notevolmente e si segmenta in tre parti, rombencefalo, metencefalo e prosencefalo; quest'ultimo a sua volta si divide in telencefalo e diencefalo. Il rombencefalo invece si divide in metencefalo (→ponte, cervelletto e IV ventricolo) e mielencefalo.

Nella morfogenesi del SNC ha grande importanza la pressione liquorale che si determina all'interno del tubo neurale.

L'**apparato cardiovascolare** si origina dal mesoderma extra-embriionario; i vasi si formano per la differenziazione di cordoni di cellule emocitoangioblastiche: quelle in periferia diventano cellule endoteliali, quelle al centro cellule del sangue. I vasi formano una rete anastomizzandosi e si dirigono da una parte verso il trofoblasto (dove formeranno i capillari dei villi coriali) e dall'altra parte all'embrione.

Nell'embrione si formano 2 cordoni longitudinali paramediani che poi si uniscono formando l'aorta e il tubo cardiaco primitivo, che si ripiega su sé stesso formando le camere cardiache.

Il cuore è il primo organo che inizia a funzionare: il primitivo tubo cardiaco infatti comincia a pulsare dopo soli 22 giorni dalla fecondazione, sotto lo stimolo della pressione del sangue formatosi all'interno del tubo vasale. A partire dalla 6° settimana può essere registrata con una sonda transvaginale. La frequenza è di circa 130-150 bpm e ↑ fino a un massimo di 170 alla 10° settimana, poi si assesta intorno a 120-150 bpm.

Circolazione fetale: il sangue arterioso (cioè ossigenato) proviene dalla placenta attraverso le vene ombelicali e si getta per la > parte nella vena cava attraverso il dotto di Aranzio; ne consegue che nel feto nessun organo è irrorato con sangue totalmente arterioso. A livello dello sbocco nell'atrio DX, il cuore fetale presenta una formazione (la valvola di Eustachio), che dirige il sangue refluo dalla cava inferiore verso il

setto IA (pervio per la presenza del forame ovale), e quindi nell'atrio SX, dove si mescola al pochissimo sangue refluo dai polmoni e va nel VSX.

Il sangue refluo dalla parte superiore del feto passa invece dalla cava superiore all'atrio DX e poi al VDX, senza che la corrente intralci quella del sangue refluo dalla cava inferiore. Dall'arteria polmonare pochissimo sangue raggiunge i polmoni, essendo questi collassati e pertanto le resistenze polmonari sono molto alte; la > quota di sangue viene shuntato in aorta attraverso il dotto arterioso di Botallo: esso viene mantenuto pervio in parte per la bassa PO₂ fetale, in parte per l'azione della PG E₂ (altro motivo per cui gli inibitori della COX sono controindicati in gravidanza).

→**Dopo il parto** si instaurano le seguenti modificazioni:

- chiusura del forame ovale (immediata, per ↑ di pressione nell'atrio SX che schiaccia un lembo presente nel versante atriale contro il forame stesso)
- chiusura del dotto di Aranzio
- chiusura del foro di Botallo

I tessuti di origine mesodermica (ossa, muscoli, cartilagine, connettivo) originano dai somiti, una serie di 44 paia di ispessimenti del mesoderma embrionario che compaiono alla terza settimana dalla fecondazione. La parte centrale dei somiti è il miotomo, le altre 2 porzioni sono il dermatomo e lo sclerotomo. Quest'ultimo dà origine alla cartilagine e all'osso.

L'endoderma embrionario inizialmente comunica con quello del sacco vitellino: con la regressione di questa struttura e con il ripiegamento del foglietto embrionario si forma una struttura tubulare che è l'intestino primitivo.

Da un'estroflexione ventrale all'altezza dell'esofago primitivo si forma il tubo laringo-tracheale, che si ramifica nei vari ordini di bronchi fino a formare i 2 polmoni: l'epitelio delle vie aeree pertanto è di origine endodermica.

Analoghe estroflexioni formatesi più in basso danno origine a fegato e pancreas.

Lateralmente ai somiti vi è il mesoderma non segmentato: in esso si formano due cordoni longitudinali che danno origine in senso craniocaudale al pronefro, mesonefro e metanefro. Il pronefro è un retaggio embriologico ancestrale e regredisce prontamente; dal mesonefro invece si originano i dotti di Wolff, che nel maschio danno origine all'epididimo e al dotto deferente. Dal metanefro invece derivano il rene e le vie escrettrici: il dotto metanefrico, che dà origine alle vie escrettrici si connette con il primitivo seno urogenitale (→vescica e uretra) in basso e con il blastema metanefrico (→parenchima renale) in alto.

Riassumendo, si possono individuare 3 stadi:

1. **periodo pre-embrionario**: 2 settimane dalla fecondazione, fino alla formazione dell'embrione trilaminare; in questo periodo gli agenti teratogeni agiscono secondo la legge tutto o nulla (o determinano la morte dell'embrione o niente)
2. **periodo embrionario**: II-VIII settimana, durante il quale si attua l'organogenesi; massima sensibilità agli agenti teratogeni
3. **periodo fetale**: VIII settimana fino al termine della gravidanza; prosegue la morfogenesi ma il feto diventa via via più resistente agli agenti teratogeni, eccetto il suo SN, che continua lo sviluppo e altri organi come orecchio, palato, labbra, genitali esterni. Si completa la differenziazione dei tessuti, comincia l'ematopoiesi epato-splenica e si evolve il metabolismo del feto

LO SVILUPPO PLACENTARE

Subito dopo l'annidamento il trofoblasto prolifera e invade la decidua pur rimanendo sempre entro il suo spessore, poiché anche la decidua prolifera. All'interno del sincizio si formano lacune separate da trabecole e anche il citotrofoblasto raggiunge attraverso queste trabecole la decidua, formando i villi di ancoraggio.

Dai villi di ancoraggio spuntano poi arborescenze che si ramificano, formando i **villi primari**, separati dallo spazio intervilloso. Un insieme di ramificazioni villose che deriva da un unico villo di primo ordine è detto cotiledone fetale (200 in una placenta a termine), mentre i setti placentari intervillosi, a partenza dalla decidua compatta, individuano dei compartimenti interni (cotiledoni materni, 15-20 nella placenta a termine) che includono diversi cotiledoni fetali.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

Dopo circa 2 settimane dal concepimento il sinciziotrofoblasto comincia a erodere i vasi mettendoli così in comunicazione con lo spazio intervilloso.

Sulla superficie interna del trofoblasto (quella rivolta verso l'embrione) si giustappone il mesoderma, formando così il **corion**.

Intorno al XX giorno dal concepimento all'interno di alcuni villi si formano i primi capillari fetali: i villi con componente vascolare si chiamano villi terziari. La rete di capillari coriali si connette attraverso il sacco vitellino, formando la **circolazione feto-placentare**. Essa è adiacente ma non unita a quella materna, essendo esse separate dal trofoblasto, stroma ed endotelio dei capillari fetali. Col progredire della gravidanza il sinciziotrofoblasto ↓ di spessore e così il citotrofoblasto, che scompare dalla > parte dei villi. Il diametro dei villi quindi ↓ e i capillari diventano sempre + numerosi e superficiali (distanza media tra sangue fetale e materno ↓ da 50 a 5 nm). La zona deputata agli scambi madre-feto è a livello della parte terminale del villo, dove i capillari sono + numerosi e dilatati, mentre la parte intermedia del villo ha per lo più attività endocrino-metabolica. In una placenta matura la parte basale, intermedia e terminale sono equirappresentate.

Negli spazi intervillosi sbocca direttamente un'arteriola spirale, che spruzza sangue che ricade a pioggia lungo la parte terminale del villo, con lo stesso senso di scorrimento del sangue fetale, così che vengono facilitati gli scambi. Il sangue viene poi raccolto da vene alla periferia dell'arteriola spirale; in una placenta e termine sboccano circa 100 arteriole spirali e si dipartono 200 vene.

→A partire dal II mese di gravidanza la parete dei vasi materni presenta fenomeni regressivi a partenza endoteliale: il trofoblasto si sostituisce all'endotelio e alla tonaca muscolare rendendo i vasi dilatati e anelastici: se manca questo processo si creano i presupposti per l'instaurarsi di un difetto di crescita fetale e della pre-eclampsia.

Si chiama **placentone** (termine bruttissimo) l'unità circolatoria feto-placentare formata da 1 albero villosa, lo spazio intervilloso circostante e una o + arterie e vene.

Il passaggio di sostanze attraverso la placenta avviene in base alle leggi chimiche della diffusione semplice: partecipa solo la quota non legata alle plasmoproteine, ovviamente.

A parità di altre condizioni la diffusione è direttamente proporzionale alla liposolubilità e inversamente proporzionale al PM e al grado di ionizzazione.

Per quanto riguarda le cellule, gli eritrociti possono essere trasferiti nei due sensi (soprattutto durante il travaglio ma non solo) e questo è alla base dell'alloimmunizzazione materna e del trasferimento di Ab al feto (solo IgG!!), responsabili della malattia emolitica del neonato.

Anche leucociti e piastrine possono passare e scatenare una risposta immune e perfino cellule di melanoma.

Tra i microorganismi patogeni passano la placenta il T.pallidum, il T.gondii, la Listeria e, tra i virus, il Cytomegalovirus, il virus Cocksackie e quello della rosolia. Le tossine batteriche invece non passano

Controllo endocrino delle fasi iniziali della gravidanza

L'HCG promuove la trasformazione del corpo luteo mestruale in corpo luteo gravidico, necessario per il mantenimento della gravidanza entro e non oltre la 7° settimana, anche se permane e secerne estrogeni e progesterone in piccola quantità fino al termine della gravidanza.

Il progesterone è necessario per mantenere il miometrio in uno stato di quiescenza e atonia e per inibire la risposta T-cellulare che porterebbe al rigetto del prodotto di concepimento.

L'estriolo, sintetizzato a partire da precursori prodotti dal fegato e dai surreni fetali, ↑ e mantiene il flusso utero-placentare. L'uso del dosaggio dell'estriolo quale indice di benessere fetale è stato abbandonato, vista l'alta variabilità individuale.

L'**HCG** è prodotta dal trofoblasto molto precocemente, ancor prima dell'impianto e viene *usata come test standard di gravidanza* fin dall'epoca della sua scoperta (dell'ormone... ☺), ma anche nel monitoraggio di varie condizioni patologiche (minaccia d'aborto, gravidanza ectopica, neoplasie trofoblastiche gestazionali e non, alcune neoplasie ovariche ecc...).

L'hPL (ormone lattogeno placentare), sintetizzato dal sinciziotrofoblasto ha proprietà biologiche simili a quelle dell'ormone della crescita e della prolattina ipofisaria.

Altri ormoni meno importanti sono la tireotropina corionica (analogo del TSH), la corticotropina (analogo dell'ACTH) e dei releasing hormones analoghi a quelli ipotalamici.

→L' **α -fetoproteina** invece è prodotta dal fegato fetale e dal sacco vitellino: data la sua analogia con l'albumina potrebbe svolgere la funzione di vettore di ormoni steroidei nel sangue fetale.

Valori elevati si riscontrano in questi casi:

difetti di chiusura del tubo neurale (elevata concentrazione dell' α -fetoproteina nel SNC)

ostruzioni intestinali

onfalocele

nefrosi congenita

gravidanze plurigemellari

bassi livelli si riscontrano invece nella trisomia 21: basandosi su questa evidenza, α -fetoproteina, hCG ed estradiolo sono utilizzati per lo screening di aneuploidie fetali, tra la 16° e la 18° settimana di gestazione.

IL CORDONE OMBELICALE

l'espansione eccentrica della cavità amniotica oblitera lo spazio occupato dal mesoderma extra-embriionario e l'amnios si porta a circondare i vasi che collegano il feto alla placenta (due arterie ombelicali, rami delle ipogastriche e una vena ombelicale); l'assenza di un'arteria è associata a un elevato tasso di mortalità e/o malformazioni. I vasi sono circondati da un tessuto connettivale molto lasso (gelatina di Warthon) che condiziona lo spessore del cordone e lo protegge da traumi.

L'inserzione placentare normale è al centro (indica che il trofoblasto ha trovato una sede d'impianto fertile), nel 7% dei casi è marginale, nell'1% è velamentosa (cioè, il cordone è inserito nelle membrane anziché nella placenta).

La lunghezza del cordone dipende dai movimenti attivi compiuti dal feto ed è solitamente circa 17 cm al IV mese, 34 al VI e 50 al termine. Il cordone crescendo assume la forma di spirale, probabilmente per le rotazioni del feto in cavità amniotica.

Le membrane amnio-coriali

Man mano che l'annidamento procede il corion cresce di + sulla faccia rivolta verso la sede d'impianto (decidua basale – **corion frondosum**) e molto poco sulla faccia opposta (decidua capsulare – **corion laeve**); in quest'ultimo la vasculogenesi regredisce, gli spazi intervillosi formati si obliterano e l'insieme si assottiglia fino a diventare una lamella. Fra la XIII e la XVIII settimana di gestazione il prodotto del concepimento occupa tutta la cavità uterina e la decidua capsulare, che rivestiva la blastocisti si giustappone a quella parietale, fondendosi: in questo modo la membrana corio-amniotica (amnios all'interno, corion all'esterno) riveste tutta la decidua parietale.

Le membrane amnio-coriali sono formate, partendo dall'interno, da: epitelio amniotico, MB, connettivo del mesoderma extra-embriionario, citotrofoblasto (il sincizio scompare precocemente).

La cavità amniotica

Il volume del liquido amniotico ↑ progressivamente durante la gravidanza fino a raggiungere i 900 ml alla 34° settimana, poi decresce continuamente.

Le variazioni fisiologiche sono comunque molto ampie: si parla di polioidramnios quando alla 34° sett il volume è > di 1500-2000 ml, oligoidramnios quando è < 500 ml. Il primo si risolve spontaneamente in più della ½ dei casi, il secondo invece è associato a cattiva prognosi fetale.

Quando inizia la cheratinizzazione della cute del feto il liquido amniotico cessa di essere in equilibrio elettrolitico col sangue fetale e diventa ipotonica per l'immissione di urina fetale (marcatamente ipotonica).

Inizialmente il volume del liquido è regolato dal trasporto attivo di soluti da parte dell'epitelio amniotico, poi il turnover è determinato dal feto che deglutisce e urina (al ritmo di un completo rinnovamento al giorno). La diuresi ↑ fino a raggiungere 600 ml alla 39° settimana. La deglutizione si verifica durante i movimenti respiratori fetali

Condizioni che causano oligoidramnios:

- difetti di crescita fetale
- malformazioni congenite dei reni e delle vie escrettrici
- membrane amniotiche sottili (> riassorbimento)

Condizioni che causano polidramnios:

- atresia esofagea (senza fistola tracheale)

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

- diabete materno (→iperglicemia e glicosuria nel feto); il polidramnios è presente però solo in 1/3 dei casi
- membrane amniotiche spesse (< riassorbimento)

anche il polmone fetale produce un liquido che viene in parte riversato nella cavità amniotica (200 ml), in parte deglutito. Tale liquido contiene fosfolipidi e tensioattivi che vengono dosati per saggiare la maturità polmonare del feto.

La valutazione del volume amniotico ha un alto valore prognostico per la gravidanza.

Circolazione placentare

Durante la gravidanza:

- il volume della cavità uterina passa da 10 a 5000 ml
- il flusso ematico ↑ da 30 ml/min a 500-750 ml/min (90% del sangue è diretto alla placenta)

L'↑ del flusso è dovuto per lo più all'estensione degli spazi intervillosi e del letto placentare (che diventa anche più permeabile ai soluti).

L'entità di questo ↑ supera le necessità metaboliche del feto e rappresenta un fattore di sicurezza per il feto stesso al momento del parto, quando le contrazioni determinano una ↓ del flusso ematico utero-placentare.

L'↑ del flusso ematico è ottenuto grazie alla caduta delle resistenze vascolari uterine e all'↑ della gittata cardiaca, senza significative variazioni della PAS. La miorisoluzione delle arteriole spirali è dovuta alla denervazione simpatica, a sua volta causata dal processo di invasione trofoblastica prima descritto.

Invece nella circolazione feto-placentare il flusso ↑ non per vasodilatazione, bensì per effettivo ↑ del letto vascolare capillare, ottenuto con la proliferazione dei capillari presenti nella parte terminale dei villi coriali. Lo studio Doppler delle resistenze dei vasi ombelicali mostra che se ciò non avviene, la crescita del feto è compromessa.

Durante la gravidanza, la reattività vascolare sistemica all'azione vasocostrittrice dell'ATII ↓ progressivamente, a causa dell'elevato rapporto prostaciclina/trombossano. Nell'ipertensione indotta dalla gravidanza (PIH) invece tale rapporto è invertito e la reattività può essere apprezzata con basse dosi di ATII. Nella PIH è anche ↑ la sensibilità ad altri vasocostrittori (α -agonisti, catecolamine).

Gli steroidi di origine placentare inducono una caratteristica vasodilatazione periferica.

Il circolo utero-placentare è ancora più refrattario all'ATII, ma non del tutto insensibile: infatti improvvise variazioni di decubito possono ↓ la perfusione placentare, in misura anche grave se si somministrano alla gravida inibitori della COX (↓ la prostaciclina!). Invece l'effetto vasocostrittore delle catecolamine è molto marcato a livello uterino (per salvaguardare la madre in caso di emorragia): durante il travaglio un'eccessiva iniezione di catecolamine può compromettere il flusso placentare.

L'analgesia diminuisce il dolore e la produzione riflessa di catecolamine, quindi ha benefiche ripercussioni sull'ossigenazione fetale.

Gli estrogeni inducono vasodilatazione delle arteriole uterine, soprattutto nell'utero gravido: questo effetto è antagonizzato dal progesterone.

Sul circolo feto-placentare l'AT II agisce come un potente vasocostrittore, mentre le catecolamine hanno poco effetto, mentre sul feto attuano la centralizzazione del circolo. L'effetto vasocostrittore dell'AT II è potenziato dalla PG E2.

L'azione delle PG sul feto può essere difforme da quella sull'adulto a causa della PO₂, che è più bassa nel feto.

Aspetti di immunologia placentare

I motivi per cui non si verifica rigetto sono ignoti; tra le ipotesi:

immaturità Ag del feto

tolleranza immunitaria della madre durante la gestazione

tolleranza locale a livello dell'utero

presenza di un tessuto separatore con Ag in grado di indurre anergia

→tenere presente che reazioni immunitarie troppo deboli determinano una risposta Ab insufficiente a formare un'efficace barriera protettiva attorno al trofoblasto, che lo protegge dall'aggressione immunologica mascherandone gli Ag: motivo per cui le coppie con patrimonio genico troppo affine sono per lo più sterili.

MODIFICAZIONI INDOTTE DALLA GRAVIDANZA

- **↑ ponderale:** imputabile alla crescita del feto e degli annessi, dell'utero e dalla ritenzione idrica (indotta da estrogeni e progesterone) e ↑ dei depositi adiposi; il peso cresce con cinetica sigmoide di circa 12,4 Kg in tutto, con ampie variazioni individuali
- **sangue:** ↑ sensibilmente la pletora ematica e ancora di più il volume plasmatico, cosicché l'ematocrito tende a ↓ (da 40 circa a 32-35) in misura minore se si danno supplementi di ferro e folacina; ↓ anche l'MCHC; in definitiva si realizza un'emodiluizione che è alla base dell'anemia "fisiologica" della gravidanza; ↓ la concentrazione delle proteine plasmatiche e degli elettroliti, e quindi anche l'osmolarità plasmatica, anche se considerando l'↑ di volume plasmatico la quantità corporea totale dei soluti ↑; le conseguenze sono la ↓ della pressione oncotica (→edemi!) e l'↑ della frazione globulinica (→↑ della VES, non diagnostica in gravidanza); ↑ del fibrinogeno e di altri fattori della coagulazione, che però non sfociano in uno stato di ipercoagulabilità ma in una > rapidità ed efficacia dell'emostasi quando serve
- **apparato cardiocircolatorio:** ↑ del volume/min cardiaco molto precocemente, ottenuto sia con l'↑ della gittata sistolica che con l'↑ della FC (+15% rispetto alla media pre-gravidica), ↑ della P differenziale (pulse pressure) a causa della ↓ della PAD; la pressione inoltre è molto influenzata dalla posizione: ↑ in posizione seduta x la compressione esercitata dall'utero gravidico sull'aorta, ↓ in posizione supina per la compressione della vena cava, che ↓ il precarico (nel 5-10% delle gestanti questa condizione può diventare patologica e causare sincope e insufficienza utero-placentare; per questo nella seconda ½ della gravidanza la posizione supina deve essere evitata); ↑ del volume cardiaco, per modesta ipertrofia e ↑ del riempimento diastolico; possibili varici agli arti inferiori per l'ipervolemia e l'ostacolo al RV dagli arti inferiori
- **apparato respiratorio:** ↑ del volume corrente, senza variazioni della FR
- **rene:** dilatazione ureterale, + marcata a DX, per la compressione esercitata dall'utero gravidico e dalle vene ovariche congeste; ↑ del FPR e della VFG, con conseguente ↓ della creatinina e dell'azoto ureico
- **apparato GE:** ↑ duraturo dell'appetito già dal 1° trimestre, con particolare predilezione e avversione per alcuni cibi; ↓ tono, secrezione e tempo di svuotamento gastrico (ruolo non trascurabile nella patogenesi della nausea gravidica); analoghi effetti su tenue e colon (→stipsi!); ↑ il colesterolo sierico (effetto del progesterone placentare??): ciò, in concomitanza con l'ipotonia della colecisti facilita la calcolosi
- **SNC e stato psicoemotivo:** nei primi 3 mesi di gestazione compare una labilità emotiva, forse favorita dal rapido ↑ degli ormoni steroidei; nel 2° trimestre si stabilizza mentre nel 3° compare apatia, svogliatezza e affaticamento, per cui la moglie tende a far fare le faccende di casa al marito... ☺
- **Apparato endocrino:** serie di modificazioni volte a garantire l'apporto di sostanze nutritive e O₂ al feto e preparare l'organismo al parto e alla lattazione.

La *funzione tiroidea* è invariata: l'↑ del metabolismo basale è solo la conseguenza della maggiore richiesta e consumo di O₂; la metà delle donne però presenta un ↑ di volume della ghiandola, riconducibile all'effetto dell'hCT; un ipotiroidismo materno non trattato di solito compromette la prosecuzione della gravidanza, mentre un ipertiroidismo migliora

Surrene: ↑ del cortisolo e dell'attività del sistema renina-AT-aldosterone, in risposta all'effetto natriuretico del progesterone

Ipofisi: ipertrofia e ipertrofia, soprattutto a carico delle cellule lattotrope, dipendente dagli alti livelli di estrogeni circolanti

Paratiroidi: ↑ del paratormone, che insieme a quello della vitamina D3 ha il compito di fornire l'apporto di calcio al feto, che a termine ne contiene 25-30 g, tutto passato dalla madre per lo più nel corso del terzo trimestre

- **Genitali esterni:** imbibizione che rende i tessuti soffici, congestione, iperemia, emorroidi; ↑ secrezione vaginale
- **mammelle:** ↑ considerevole di volume, anche nelle prime settimane, ↑ del reticolo venoso, iperpigmentazione dell'areola; secrezione di colostro, che inizia nelle prime settimane e dura fin dopo il parto
- **utero:** ↑ di volume e peso molto marcati, dovuti in parte a imbibizione del miometrio ma soprattutto a ipertrofia e iperplasia delle fibre muscolari; queste modificazioni sono innescate nelle prime settimane dallo stimolo estroprogestinico (infatti si verificano anche nelle gravidanze tubariche) e successivamente da un fattore meccanico (crescita del feto); l'↑ di volume è asimmetrico, verificandosi per lo più a carico del fondo, il cui dislocamento è proporzionale all'età gestazionale; le ghiandole cervicali ↑ la produzione di muco, che forma un tappo occludente con funzione protettiva

DIAGNOSI DI GRAVIDANZA

L'esame ostetrico serve oltre che per accertare la gravidanza anche per valutare le caratteristiche del canale del parto e valutare l'andamento della gestazione.

Attraverso l'abituale procedura (anamnesi ostetrica, ispezione, palpazione, auscultazione, esplorazione vaginale o rettale) si mira a ricercare i segni della gravidanza che sono di 3 tipi:

- ❖ **di presunzione:** *fenomeni simpatici* (in realtà espressione di alterazioni neurovegetative) come nausea/vomito mattutini, scialorrea, pirosi e gastralgie, stipsi, mutamenti di appetito e gusto; cominciano tutti precocemente verso la 5°-6° settimana di amenorrea; altre manifestazioni come comparsa di *varici agli arti inferiori o vulvo-perineali*, congestione plesso emorroidario, pollachiuria, dolenzia in sede lombo-sacrale e del nervo sciatico; l'↑ di volume dell'addome talvolta precede quello dell'utero ed è sproporzionato ad esso (in questo caso è dovuto al meteorismo, favorito dall'ipotonia gravidica dell'intestino – dopo la 15° settimana invece è dovuto all'ingrandimento dell'utero; le *pigmentazioni cutanee* sono abbastanza frequenti dopo la 15° settimana e a livello della faccia prendono il nome di cloasma; nel secondo semestre compaiono *smagliature* cutanee simil-Cushing
- ❖ **di probabilità:** l'*amenorrea* è il segno + importante, specie se i cicli precedenti sono regolari e sono presenti all'anamnesi rapporti non protetti nel periodo fecondo; nel 6% delle donne nella prima metà della gestazione possono però comparire perdite ematiche tali da simulare una mestruazione, con carattere ritmico (dovute o ad anomalia della gravidanza con minaccia d'aborto o ad affezioni dell'apparato genitale); a livello delle mammelle si avverte un senso di tensione dolorosa seguito da ingrandimento e secrezione di colostro e pigmentazione dell'areola; a livello dei genitali esterni si trova iperemia e leucorrea
- ❖ **di certezza:** direttamente collegati con la presenza dell'embrione e del feto

Anamnesi ostetrica

Dati anagrafici di moglie e marito

Notizie su collaterali e ascendenti in merito a diabete, malattie ereditarie e plurigemellarità

Tutte le notizie possibili immaginabili riguardanti precedenti gravidanze e/o aborti

Malattie o interventi chirurgici a carico dell'apparato genitale

Trattamento anticoncezionale

Esposizione a radiazioni ionizzanti

Amenorrea: giorno di inizio dell'ultima mestruazione

Nausea mattutina e altri disturbi connessi con la gravidanza

Percezione dei movimenti fetali attivi

Ispezione

Modificazioni cutanee e dei genitali esterni

Leucorrea gravidica (con speculum vaginale) → opportuno prelievo per l'esame colpocitologico se esso non è stato eseguito di recente

Palpazione

Dopo la 10° settimana percezione del fondo uterino che supera il margine superiore della sinfisi pubica: alla 38° settimana arriva fin quasi all'apofisi xifoide, poi si abbassa di 2-3 cm, per il rilassamento della parete addominale e per l'iniziale impegno nel canale del parto.

Manovre di Leopold:

- ❑ **I:** consiste nel determinare a quale livello è giunto il fondo uterino attraverso il margine ulnare della mano e identificare quale grossa parte fetale è localizzata a livello del fondo (la testa è dura, ha contorni lisci e presenta il fenomeno del "ballottamento")
- ❑ **II:** consente di stabilire se il feto è in posizione longitudinale, trasversa o obliqua, ponendo le mani a piatto lateralmente e cercando di avvicinarle alla linea mediana: solo nel primo caso questo è possibile
- ❑ **III:** con il pollice e l'indice di una mano si riconosce se la parte di feto sopra la sinfisi pubica è mobile o già impegnata nel canale del parto.
- ❑ **IV:** ha lo scopo di confermare i reperti delle III

Auscultazione

Percezione di suoni fetali (bcf: battito cardiaco fetale, apprezzabile dalla 22° settimana o prima con un rilevatore Doppler, in rapporto anche allo spessore della parete addominale, volume amniotico e posizione del feto e della placenta, soffi del cordone ombelicale, movimenti); con sonde ultrasonografiche transvaginali la rilevazione del bcf è già possibile dalla 6° sett.; se il feto è in posizione longitudinale il focolaio di massima intensità corrisponde a quello in cui è rivolto il dorso del feto.

Caratteristiche del bcf:

FC: 120-160

Ritmo "pendolare" (pause uguali tra i due toni)

Sincronia con il soffio ombelicale (NB: è necessaria la palpazione contemporanea del polso della madre per non confonderli)

I rumori materni sono invece la pulsazione aortica e talvolta il soffio placentare

Esplorazione

Eseguita con l'ausilio di uno speculum e con la palpazione bimanuale, consente di apprezzare le modificazioni dei genitali esterni e quelle dell'utero.

L'utero ↑ progressivamente di volume, la sua forma diventa sferoidale, la consistenza diventa pastosa (anziché dura), in particolare a carico della portio e dell'istmo. L'utero gravido tende a contrarsi in risposta alle manipolazioni.

Dopo la 30° settimana mediante l'esplorazione vaginale si può apprezzare la situazione del feto, la presentazione e il grado di impegno. Nelle ultime 2 sett. Il fondo uterino si abbassa per l'↑ dell'impegno nel canale del parto: nelle nullipare è un segno di imminenza del parto.

L'apprezzamento del collo valuta approssimativamente l'imminenza del parto: se il travaglio non è imminente il collo è chiuso e rivolto indietro, poi si accorcia, si sposta in avanti e il canale si dilata fino a 2 dita. Se tutto ciò non avviene o il calcolo dell'età gestazionale è sbagliata oppure vi è il rischio di distocia

Esami di laboratorio

Le comuni reazioni in commercio per l'hCG nelle urine risultano positive dopo 6-8 gg dalla prima mancanza mestruale, mentre con metodi radioimmunologici e radiorecettoriali si rileva l'hCG già pochi giorni dopo l'impianto.

È bene però non considerare conclusiva una risposta negativa prima di 40 gg.

Diagnosi ultrasonografica

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

La diagnosi di gravidanza può essere fatta con l'ecografia già alla fine della 5° sett di amenorrea, in quanto è possibile vedere il sacco gestazionale. > precisione e precocità con sonde transvaginali.

Il sacco gestazionale (o camera ovoidale) è di solito nella zona fundica della cavità uterina: inizialmente è ovoidale, poi si accresce di + in senso longitudinale, diventando ovoidale.

Alla 6° sett comincia a essere visibile l'embrione, e occasionalmente si osservano i primi movimenti cardiaci. A partire dalla 7° sett invece è possibile misurare anche la lunghezza verti-sacro dell'embrione (CRL), che è l'indice più accurato per determinare l'età gestazionale. Questo indice è sostituito poi dal diametro cefalico biparietale e, a partire dalla 30° sett dalla lunghezza del femore; alla 34° settimana e non prima compare il suo nucleo di ossificazione nell'epifisi distale.

Altre misure fondamentali del feto sono:

- circonferenza cranica
- circonferenza addominale

esse permettono di valutare il regolare o meno accrescimento del feto.

Con l'ecografia inoltre si può:

- diagnosticare una gravidanza plurima, un aborto interno o una mola vescicolare
- valutare la maturità del polmone fetale
- localizzazione e maturità della placenta
- volume liquido amniotico
- presentazione del feto e suo sesso

non esistono rischi madre e feto.

Segni di vitalità del feto

- **I trimestre:** dato clinico dello sviluppo uterino, dosaggio di hCG; dalla 6° sett bc embrionale con sonde vaginali – la morte dell'embrione in questo periodo è seguita da scomparsa entro 10 gg dei segni presuntivi
- **II trimestre:** comparsa e persistenza di movimenti fetali attivi, registrazione del bcf
- **III trimestre:** ancora tutti i precedenti, + i movimenti respiratori – la MEF seguita dopo 7-10 gg dalla macerazione del corpo fetale, confortata da segni radiologici come l'accavallamento delle ossa del tavolo cranico, innaturale cifosi e presenza di bolle gassose

Diagnosi differenziale

Il problema si pone nelle prime settimane, quando non esistono i segni di certezza per l'impossibilità di visualizzare il prodotto del concepimento.

Amenorrea

Può presentarsi in svariate altre condizioni:

squilibri endocrini (para)fisiologici

disordini metabolici (malnutrizione, anemia ecc...)

fattori psichici (emozioni intense, paura o al contrario intenso desiderio della gravidanza – quadro della pseudogravidanza, che presenta anche altri segni di presunzione come i fenomeni simpatici, meteorismo, ↑ ponderale e talvolta ↑ delle dimensioni mammarie e secrezione colostrale; la patogenesi è una ↓ attività dopaminergica, per cui ↑ la liberazione della Prolattina)

fattori patologici organici

Fenomeni simpatici

Possono essere dovuti a:

disturbi neuropsichici

disturbi GE

malattia infettive

Galattorrea

Uso di farmaci psicotropi

Precedente gravidanza (anche esitata in aborto)

Blocco ipotalamico del rilascio di DA, indotto da un trattamento anticoncezionale estroprogestinico

Modificazioni uterine

Fibromatosi uterina

Adenomiosi

Tumori trofoblastici (soprattutto se il dosaggio di hCG è eccessivo per l'età gestazionale)

La presenza di mestruazioni apparentemente regolari o sanguinamenti irregolari nelle prime 12-16 sett. è da imputare a una minaccia d'aborto, erosione sanguinante della portio, polipo cervicale. Cause + rare sono la gravidanza extrauterina, l'aborto di un gemello ed emorragie deciduali segna significato patologico.

Durata della gravidanza

La durata normale è 40 settimane (=280 gg) dal primo giorno dell'ultima mestruazione regolare. Con l'uso di appositi regoli ostetrici, basandosi sulla data presuntiva del coito fecondante (se isolato) in una donna con cicli regolari di 28 gg è possibile calcolare l'età gestazionale e la data presuntiva del parto.

In alcuni casi si può fare solo una diagnosi presuntiva:

- fecondazione durante amenorrea da allattamento
- recente sospensione della terapia anticoncezionale (la ripresa dell'ovulazione è imprevedibile)
- irregolarità dei cicli

alcuni segni utilizzati come indici di maturità fetale possono servire per il calcolo dell'età gestazionale:

- dalla 6° alla 14° sett: lunghezza vertice-sacro
- dalla 15° alla 20° sett: diametro biparietale

in seguito la variabilità individuale ↑ ed è necessario il rilevamento di tutti gli indici che vanno inseriti in complesse formule.

Assistenza prenatale

Alcuni termini:

gravida o gestante

nulligravida

primigravida

plurigravida

nullipara

primipare

multipara

partoriente: donna in travaglio di parto

puerpera: donna che ha partorito da meno di 6 settimane

NB: "gravida" si riferisce a tutte le gravidanze, anche a quella attuale; "-para" invece solo ai parti precedenti: quindi una primigravida non è una primipara!

L'assistenza prenatale comincia con l'individuazione di potenziali fattori di rischio per il feto come malattie a trasmissione sessuale, diabete, anemia e malattie infettive come rosolia, toxoplasmosi e cytomegalovirus.

Nella prima visita si fa il classico EO ostetrico.

Nelle visite successive vanno fatti:

- esame urine: proteinuria (→eclampsia!), glicosuria (→diabete gestazionale), batteriuria
- pressione: da controllare ogni 10 gg, anche tra le visite, in varie posture
- peso
- livello raggiunto dal fondo uterino: + che il livello è importante il suo regolare ↑ di altezza
- bcf & movimenti fetali attivi: conferma della vitalità
- presenza di edemi
- presentazione (dalla 32° settimana) e impegno (dalla 36°)

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

la cadenza delle visite è circa 1 al mese per le prime 32 settimane, poi una ogni 15 gg fino alla 37° e settimanalmente fino al parto. Sono opportune anche almeno 2 ecografie (una fra la 13° e la 25° sett, l'altra verso la 33°) per l'identificazione di gravidanze plurigemellari e gravi malformazioni, localizzazioni della placenta, diagnosi di ritardato accrescimento fetale.

All'inizio della gravidanza si devono far eseguire: emogruppo con determinazione del fattore Rh, azotemia, glicemia, saggi immunologici per rosolia, toxoplasmosi, emocromo, sideremia, transferrina, esame urine. + a seconda dei casi, ECG, tamponi uretrali, urinocoltura, ricerca HbsAg.

Alla 38° sett, in imminenza di parto ripetere una visita minuziosa e fare l'esplorazione vaginale per confermare la diagnosi di presentazione e valutare il grado d'impegno e confermare il giudizio di pervietà attraverso lo stretto superiore della pelvi.

→In caso di gestante Rh negativa eseguire un test di Coombs per la ricerca degli Ab verso gli eritrociti fetali. Anche in caso di negatività la ricerca va ripetuta almeno alla 28° e 36° sett.

IL PARTO

Nel processo che porta all'espulsione del feto e dei suoi annessi dalla madre, esso attraversa un canale costituito da: segmento inferiore uterino, canale cervicale, vagina e vulva. Questo canale (molle) è circondato da una cintura ossea (stretto sup. della pelvi).

Nel parto si devono considerare:

- canale del parto (osseo e molle)
- corpo mobile (feto)
- forza (contrazioni uterine e addominali)

riguardo alle *modalità*:

- **eutocico**: se avviene con forze naturali senza complicazioni o rischi per la madre o il feto; in realtà si ricorre a presidi di ordine farmacologico (analgesia), o semplicemente diagnostico (monitoraggio)
- **distocico**
- **spontaneo**: se inizia, decorre e si espleta in maniera naturale e autonoma
- **provocato**: se il travaglio viene artificialmente indotto
- **pilotato**: se viene artificialmente guidato nel suo decorso
- **operativo**: se viene espletato con un intervento chirurgico, manuale o strumentale; a sua volta è distinto in parto x via vaginale o laparotomica (*p. cesareo*)

riguardo alla *durata della gravidanza*:

abortivo: età gestazionale < 22 settimane (peso <300 g; lunghezza vertice-tallone < 25 cm), indipendentemente se il prodotto del concepimento è vivo o morto
 pretermine: se avviene tra il limite prescelto per il parto abortivo e 36 settimane
 a termine: tra 37 e 41 settimane
 posttermine: a partire dalla 42° settimana completa (294 gg)

periodo perinatale: dalla 28° settimana completa di età gestazionale fino al 7° giorno di vita postnatale

per quanto riguarda il decorso clinico del parto si distinguono 4 fasi:

1. *prodromica*
2. *dilatante*
3. *espulsiva*
4. *del secondamento* (distacco ed espulsione della placenta e degli altri annessi fetali)

puerperio: periodo intercorrente tra il secondamento e il ritorno dell'utero allo stato pre-gravidico (6-8 sett)

rapporti intrinseci: posizione assunta reciprocamente dai vari segmenti fetali (*atteggiamento* del feto): atteggiamento raccolto in flessione, con gli arti addotti, in modo da adattarsi alla cavità uterina

rapporti estrinseci: relazioni tra corpo fetale, utero e bacino; si parla di:

1. **situazione**: rapporto tra il > asse del feto e quello dell'utero: normalmente è longitudinale, in condizioni patologiche è trasverso o obliquo
2. **presentazione**: prima *grossa* parte fetale che si mette in rapporto con lo stretto superiore del bacino; si hanno 4 *presentazioni cefaliche*:
 - di vertice: testa flessa sul tronco (condizione normale, 95% dei casi) – piccola fontanella
 - di bregma: iniziale estensione della testa – grande fontanella
 - di fronte – radice del naso
 - di faccia
 - si può avere inoltre una presentazione *podalica* (4%), che può essere completa o incompleta (come la varietà natiche, con gambe estese sulle cosce, o quella con procidenze se piccole parti come i piedi precedono le natiche).
 - Quando la situazione è trasversa infine si ha la presentazione di *spalla*

Il livello della parte presentata esprime i rapporti dell'indice con i vari piani del canale del parto

Cause del parto

Con meccanismi ancora in parte sconosciuti vengono indotte contrazioni uterine organizzate, intense e durature, almeno 40". Il parto inizia quando il feto è abbastanza maturo da sopravvivere autonomamente e abbastanza piccolo da passare attraverso il canale del parto.

La presenza di tessuto connettivo abbondante a livello del collo uterino conferisce ad esso la robustezza per sopportare il peso del contenuto uterino evitando l'aborto e il parto pretermine.

Per "maturazione" del collo dell'utero s'intende il processo per cui esso si dilata e si accorcia il canale cervicale; esso è promosso dalla prostaglandina E2 prodotta localmente: il rilascio di collagenasi porta alla dissoluzione delle fibre collagene.

La maturazione avviene durante il pre-travaglio.

Fattori che inducono il **travaglio di parto**:

- **fattori nervosi**: stimolazione delle fibre efferenti dolorifiche e sensoriali del collo uterino, che attiva un riflesso neuroendocrino che porta alla dismissione di ossitocina; crescente dominanza α -adrenergica e \downarrow di quella β , che porta ad \uparrow progressivo dell'eccitabilità neuronale; la ciclica secrezione di melatonina può spiegare perché il travaglio inizia la notte o la sera prima, mentre il parto avviene di solito all'alba o al mattino
- **fattori meccanici**: sovradistensione uterina (gravanza plurima favorisce l'inizio precoce del travaglio), ma anche brusca \downarrow del suo volume, stimolazione violenta e traumatizzante (es. incidente); tali fattori agiscono o \uparrow il rilascio di PG o innescando il riflesso di Ferguson
- **fattori fetali**: attivazione dell'asse ipofisi-surrene del feto: l' \uparrow di produzione di cortisolo stimola una serie di enzimi placentari col risultato di \downarrow la produzione di progesterone e \uparrow quella di estradiolo.
- **Ossitocina**: peptide prodotto dall'ipofisi posteriore in risposta a stimoli nervosi e bio-umorali (PG, \uparrow rapporto estrogeni/progesterone nel sangue), mentre ansia e alcool etilico \downarrow il suo rilascio. La \downarrow del rapporto estrogeni-progesterone e la PG F inoltre \uparrow la densità di recettori per l'ossitocina a livello del miometrio
- **Fattori biumorali**: l'azione attivante sul miometrio degli estrogeni non è tanto legata alla loro [] assoluta quanto al rapporto con il progesterone, che ne antagonizza gli effetti; l' \uparrow indotto dei recettori per l'ossitocina e la \downarrow di quelli β -adrenergici costituisce un circuito di autopotenziamento; la relaxina (corpo luteo, placenta) \downarrow la contrattilità delle miocellule, ma soprattutto rammollisce i tessuti del collo uterino, la sinfisi pubica e le articolazioni sacro-iliache
- **PG**: sono in grado di indurre contrazioni uterine anche a basse dosi, a qualsiasi età gestazionale; le PG prodotte dalla decidua, amnios passano nel corion, dove vengono metabolizzate e bloccate dal passaggio attraverso la decidua: quando il feto è maturo \uparrow la sua produzione di cortisolo, che a livello placentare fa \uparrow il rapporto estrogeni/progesterone: questo a sua volta fa \uparrow la densità dei recettori per l'ossitocina nel miometrio e la produzione di PG, così che gli enzimi deputati alla loro metabolizzazione vengono saturati e passano in circolo; dopo il secondamento si verifica la massiva liberazione di PG che induce uno stato di contrazione tetanica del corpo uterino essenziale per l'emostasi

Canale del parto

Il **canale osseo** è costituito dalla piccola pelvi, delimitata dallo stretto superiore e inferiore: nel suo insieme il canale osseo è assimilabile a un cilindro irregolare con asse ricurvo verso l'avanti: la parete anteriore è costituita dalla faccia posteriore della sinfisi pubica, la parete posteriore dalla faccia anteriore del sacro e del coccige.

Lo stretto superiore è il primo ostacolo da superare ed è importante valutare se le sue condizioni sono adeguate; i diametri da misurare sono:

- antero-posteriore (*coniugata anatomica*): dal promontorio del sacro al margine superiore della sinfisi pubica – 11 cm
- antero-posteriore utile (*coniugata ostetrica*): dal promontorio del sacro alla punta più interna della sinfisi – 10,5 cm
- diametri obliqui: 12-12,5 cm

i diametri obliqui sono i più ampi, per questo nelle presentazioni cefaliche, il feto orienta la testa in modo da allineare l'asse fronto-occipitale secondo uno di questi assi

allo stretto sup fa seguito lo scavo pelvico, privo di ostacoli, e lo stretto medio, che è la sezione più piccola di tutto il canale osseo.

Il diametro + importante dello stretto medio è quello bisischiatico o trasverso che misura 10,5 cm, mentre quello anteroposteriore 11.

Anche nello stretto inferiore il diametro + favorevole al transito del feto è quello anteroposteriore, per la mobilità dell'articolazione sacro-coccigea.

Di tutti i diametri comunque il più importante è la **coniugata laterale**, che va dal vertice dell'arcata sottopubica al punto di mezzo del promontorio sacro-vertebrale: esso è l'unico misurabile clinicamente senza mezzi strumentali e consente di risalire con buona approssimazione alla coniugata ostetrica.

Il canale molle offre di solito scarsa resistenza alla progressione del feto, poiché le strutture sono ampiamente estensibili; normalmente il piano perineale è la struttura che offre la > resistenza: infatti la dilatazione della vagina è condizionata dalla divaricazione dei fasci muscolo-aponevrotici del muscolo elevatore dell'ano.

Pelvimetria

Insieme di procedure per valutare le dimensioni della pelvi e del canale del parto.

La p. interna viene attuata con l'esplorazione vaginale (nel 3° trimestre di gravidanza per evitare un certo disagio), ma la modalità più usata è l'utilizzo dell'Eco con sonde vaginali che consentono di stabilire anche lo stato di maturazione della cervice, tipo di presentazione ecc... durante il travaglio, l'eco transperineale permette di verificare se è avvenuto l'impegno e valutare la progressione attraverso la misurazione dell'apposito angolo.

Il feto (corpo mobile)

I problemi meccanici inerenti il corpo mobile sono legati alle sue dimensioni. La testa è la parte più grande e meno comprimibile, nonché quella che + spesso si presenta per prima. La rigidità del cranio è però notevolmente ↓ dalla presenza di lamine cartilagineo-membranose (suture) che confluiscono nelle fontanelle. Esse consentono la ↓ di uno o più diametri nel passaggio attraverso la pelvi: si parla di riduzione relativa quando la ↓ di uno o più diametri è compensata dall'↑ di altri, e assoluta: quest'ultima è permessa dal passaggio di liquor nello speco vertebrale.

La forza

Si esplica attraverso le **contrazioni uterine**: esse sono *involontarie, peristaltiche e intermittenti*; durante il travaglio diventano anche dolorose. La durata della pausa (necessaria per il ripristino dell'irrorazione placentare e il recupero del miometrio) ↓ con l'approssimarsi del travaglio.

Il dolore deriva dallo stiramento delle strutture muscolo-fibrose del collo uterino, compressione delle terminazioni nervose intramiometriali, ipossia del miometrio e sollecitazione del peritoneo.

È possibile eseguire uno studio delle contrazioni registrando la pressione endoamniotica attraverso una sonda spinta attraverso il canale cervicale; con riferimento alla pressione endoamniotica si definisce:

- **tono basale**: pressione + bassa registrata nell'intervallo tra 2 contrazioni – 10 mmHg
- **ampiezza**: differenza tra Pmax e Pbasale
- **frequenza**: espressa x comodità in n.° di contrazioni ogni 10'
- **attività uterina**: frequenza x ampiezza

nelle ultime 6 settimane le contrazioni (presenti anche prima) si fanno + intense e soprattutto più coordinate (*contrazioni di Braxton-Hicks*): questo periodo viene detto di "**pre-travaglio**". L'attività uterina ↑ progressivamente e si entra senza soluzione di continuo nel travaglio vero e proprio.

Si distinguono pertanto **vari tipi di contrazioni**:

- ✓ *gravidiche*: gravidanza quiescente
- ✓ *di Braxton-Hicks*: pre-travaglio - + frequenti ed intense
- ✓ *del travaglio*: diventano ritmiche e dolorose

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

- ✓ *del secondamento*: ugualmente intense e ritmiche ma non dolorose
- ✓ *del postpartum*: frequenza decrescente, non dolorose, si accompagnano alla retrazione di tutto il viscere con formazione del “globo di sicurezza” (per l'emostasi meccanica)
- ✓ *del puerperio*: talvolta dolorose nelle multipare, anche se poco intense

inoltre si possono verificare nell'allattamento per la dismissione di ossitocina allorché il neonato afferra il capezzolo.

Forze ausiliarie del parto

Non sono essenziali come le forze uterine per l'espletamento del parto ma possono accelerarlo molto. Consistono essenzialmente nel torchio addominale (espirazione forzata a glottide chiusa) che produce un forte ↑ della pressione endoaddominale: per essere efficace tale manovra deve essere sincrona alla contrazione uterina.

Le forze ausiliarie sono utili anche per l'espulsione della placenta.

FENOMENI DEL PARTO

Abbiamo 3 ordini di fenomeni:

1. **materni (dinamici)**
2. **materno-fetali (meccanici)**
3. **fetali o plastici**

FENOMENI MATERNI

Consistono nelle modificazioni del canale del parto per effetto del passaggio del feto.

- ✓ **Espansione segmento inferiore**: inizia a partire dalla 30° sett per l'↑ del volume del feto e la comparsa delle contrazioni di Braxton-Hicks; l'abbassamento del fondo e l'impegno della parte presentata sono condizionati dalla cedevolezza del segmento inferiore, su cui si scarica l'energia meccanica
- ✓ **Appianamento del collo e dilatazione della bocca uterina**: sono fenomeni passivi risultato della forza data dalle contrazioni uterine e dal polo inferiore del sacco amnio-coriale che si insinua a mo' di cuneo nel canale cervicale; mentre nelle nullipare si ha dapprima la dilatazione dell'orificio interno seguito dall'appianamento del collo e dalla dilatazione dell'orificio esterno, nelle uniparipare gli ultimi due eventi procedono di pari passo; contemporaneamente poi si ha anche la centralizzazione della bocca uterina, che all'inizio è rivolta posteriormente; presupposto essenziale è la maturazione del collo uterino PG-indotta
- ✓ **Formazione della borsa amniocoriale**: avviene contemporaneamente all'appianamento del collo; dalla 16° sett la decidua capsulare è saldata a quella parietale; all'inizio del travaglio il polo inferiore si slamina dalla decidua parietale per la dilatazione dell'orificio esterno e si forma la *borsa delle acque*, che sotto la spinta delle contrazioni si spinge in basso verso il canale cervicale; quando una parte del feto s'impegna nello stretto superiore interrompe la comunicazione tra la borsa delle acque anteriori e il resto della cavità amniotica, così che l'↑ della pressione generata dalle contrazioni si scarica alla parte presentata, mentre la borsa delle acque viene preservata più a lungo possibile (*rottura tempestiva delle acque* quando la dilatazione cervicale è completa o quasi)
- ✓ **Rottura delle acque**: il liquido della borsa amniocoriale fuoriesce all'esterno attraverso i genitali; se si rompe solo il corion può fuoriuscire comunque un po' di liquido (falsa rottura delle acque); in rapporto alla dilatazione della bocca uterina la rottura può essere intempestiva (prematura o precoce), tempestiva e tardiva
- ✓ **Distensione di vagina, perineo e vulva**: la vagina al di sopra del pavimento pelvico è facilmente estensibile; quando la parte presentata preme sul pavimento pelvico i piani muscolo-aponevrotici si slaminano e scivolano l'uno sull'altro formando un canale ricurvo in avanti; anche lo sfintere anale partecipa alla dilatazione; nella nullipara la dilatazione della vulva produce la completa lacerazione dei residui imenali e piccole lacerazioni della mucosa del vestibolo

FENOMENI MATERNO-FETALI (MECCANICI)

- ✓ **Riduzione e impegno della parte presentata**: la riduzione è l'adattamento dei diametri della parte presentata a quelli dell'ingresso pelvico; la riduzione diretta (assoluta o relativa) è quella esercitata

dalla compressione sul feto, mentre la r. indiretta consiste nella sostituzione di un diametro con uno più favorevole mediante modificazioni dell'atteggiamento assunto dal feto (es sostituzione del diametro frontooccipitale con quello sottooccipito-bregmatico per flessione della testa nella presentazione di vertice); contemporaneamente alla riduzione avviene anche l'impegno, cioè il passaggio della parte di > circonferenza fetale al di sotto del piano dello stretto superiore; riduzione e impegno sono contemporanei alla dilatazione del canale cervicale e all'espansione del segmento inferiore: nelle nullipare però, per via del > tono delle pareti addominali, l'impegno si può verificare prima dell'inizio del travaglio

- ✓ **Progressione:** il movimento di progressione lineare si arresta quando l'occipite raggiunge il pavimento pelvico: a questo punto infatti cambia la conformazione del canale del parto, la direzione del suo asse e il diametro >; la progr può avvenire solo quando la dilatazione cervicale è completa, pena il rischio di profonde lacerazioni ed emorragia; importante è controllare la progressione misurando l'↑ dell'angolo di progressione con una sonda transvaginale
- ✓ **Rotazione interna:** avviene a livello dello stretto medio della pelvi e serve a disporre il > diametro del feto in direzione anteroposteriore, secondo la regola che un corpo mobile tende ad assumere la posizione di < resistenza; la rotazione inoltre porta la nuca a contatto con la sinfisi pubica e permette il superamento del ginocchio del canale del parto
- ✓ **Disimpegno:** fase in cui la parte presentata supera il piano perineale e l'anello vulvare e fuoriesce dal canale del parto; nella presentazione di vertice la testa si ancora con l'occipite alla sinfisi pubica e completando la sua estensione espone prima il bregma, poi la fronte, il naso ecc...
- ✓ **Rotazione esterna:** la parte già espulsa compie una rotazione di 1/8 di giro in senso opposto a quello della rotazione interna, e riprende l'originale orientamento perpendicolare al diametro trasverso delle spalle, anche perché queste nel frattempo compiono l'analogo movimento di rotazione interna compiuto dalla testa quando si trovava ancora in quel punto del canale del parto: in questo modo il > diametro bisacomiale si dispone in senso anteroposteriore
- ✓ **Espulsione totale del feto:** tutto il corpo fetale viene espulso: nella classica presentazione di vertice, dopo l'impegno della spalla destra sotto la sinfisi pubica il tronco effettua una deflessione laterale che porta la spalla Sx a impegnarsi a livello del sacro; il resto del corpo scivola senza difficoltà

FENOMENI FETALI (PLASTICI)

I fenomeni plastici sono particolarmente importanti a livello della parte presentata: quando si tratta della spalla o del podice si modificano le parti molli, quando riguardano la testa anche i rapporti delle ossa craniche.

Esiti dei fenomeni plastici permangono per un certo tempo anche dopo il parto e possono servire per la diagnosi a posteriori di presentazione: le deformazioni delle parti molli vengono denominate tumore da parto e sono conseguenza dell'accumulo di liquido interstiziale o di sangue per la depressione che si crea a livello della parte primitivamente esposta; affinché si formi è ovviamente necessaria la presenza di una circolazione efficiente del neonato e un sufficiente periodo di tempo intercorrente tra rottura delle membrane ed espulsione della parte presentata.

Il tumore da parto non necessita di trattamento e scompare entro la 3°-4° giornata di vita.

Va fatta la diagnosi differenziale con il cefaloematoma (raccolta di sangue tra osso e periostio, riscontrabile nel 2% dei neonati, anche da parto eutocico, per rottura di un piccolo vaso del tavolo cranico; compare dopo 2-3 gg dalla nascita ed è limitato all'area di un osso cranico, perché il periostio non è scollabile a livello delle suture); scompare da solo in 2-4 settimane (e allora perché fare la diagnosi differenziale????).

EVOLUZIONE CLINICA DEL PARTO NORMALE

Pretravaglio

Ultime settimane della gravidanza, si accompagna al processo suddetto di maturazione del collo dell'utero e alla comparsa di contrazioni sempre più intense, frequenti e fastidiose (ma non dolorose).

Si può far iniziare quando le contrazioni assumono queste caratteristiche, interessano tutto l'utero e si accompagnano ad iniziali modificazioni del collo e lenta dilatazione del canale cervicale.

Nella nullipara l'impegno della parte presentata avviene già in questa fase, altrimenti occorre sospettare una distocia meccanica. Durante questa fase (8 h nella nullipara, 5 h nella pluripara) si verifica anche l'espulsione del tappo mucoso denso endocervicale ("marcamento").

Travaglio (periodo dilatante – fattori materni)

Corrisponde alla fase attiva della dilatazione cervicale, distinta in una fase di accelerazione, una di max attività e una di decelerazione.

Le contrazioni si fanno più intense, durano almeno 40" e il dolore da esse provocato si estende dalla regione lombosacrale a fascia a tutto l'addome.

La durata media di questa fase è 4-5 h nelle nullipare e solo 2 h nelle pluripare. Tradizionalmente si considera il momento della rottura delle membrane come quello di massima dilatazione; comunque la rottura precoce delle membrane non è motivo di preoccupazione, anzi accelera il travaglio se le contrazioni rimangono valide. Con le manovre di Leopold (eseguite con delicatezza tra una contrazione e l'altra) e l'esplorazione vaginale (meglio sostituita dall'ecografia perineale) si valuta il grado d'impegno.

Periodo espulsivo (fenomeni materno-fetali)

Inizia quando la dilatazione cervicale è completa ed è caratterizzato dai principali fenomeni meccanici (materno-fetali) del parto.

Alle contrazioni sempre più intense si associa la spinta del torchio addominale. Le forti sensazioni dolorose hanno una componente di origine viscerale (utero) e una di origine somatica (dilatazione di vagina, perineo e vulva).

Durata media: 1h nelle nullipare, 20-30' nelle pluripare.

Secondamento e postpartum

Nel secondamento avviene l'espulsione degli annessi fetali (placenta, membrane ecc...): esso può essere naturale o artificiale e inizia subito dopo la fase espulsiva. Si articola in più tempi:

1. distacco di placenta: dopo l'espulsione il neonato è unito alla madre dal funicolo ombelicale che viene pinzato e reciso; nel frattempo proseguono, vigorose e decise ma non dolorose, le contrazioni che portano l'utero ad adattarsi al ↓ contenuto; essendo anelastica, la placenta non può adattarsi alla superficie d'impianto a livello della decidua e si distacca a livello dello strato spongioso; si distinguono un distacco centrale (70% dei casi) e uno marginale: nel primo caso si forma un ematoma retroplacentare e si ha la fuoriuscita prima della placenta e poi del sangue, nel secondo caso accade il contrario
2. passaggio in vagina: per gravità, contrazioni, spinta attiva
3. espulsione: avviene esclusivamente grazie alle forze attive

le membrane amniocoriale vengono espulse attaccate al margine della placenta.

Espulsa la placenta, grazie alla massiva liberazione di PG, le contrazioni annullano la cavità uterina e formano il globo di sicurezza.

Il secondamento dura 20' circa ed è seguito da un periodo di 2 h chiamato postpartum, stabilito convenzionalmente in base a una norma che vuole che chi ha assistito al parto controlli durante questo periodo:

lo stato generale della donna (polso, temperatura, PA, respirazione, aspetto e comportamento)

perdita ematica (500 ml nel parto naturale, 6-900 nel cesareo)

contrazione e retrazione dell'utero che diventa duro-ligneo

superato questo periodo l'eventualità di shock emorragico è più remota.

DIAGNOSI CLINICA IN CORSO DI TRAVAGLIO

Diagnosi di travaglio: constatazione palpatoria-strumentale di contrazioni regolari, espulsione del tappo di muco + o – frammisto a sangue, iniziali modificazioni del collo uterino, avvenuta rottura delle membrane; la donna deve essere osservata x almeno 1-2 h, perché le contrazioni fugaci sono falsi inizi di travaglio; occorre anche fare diagnosi di integrità o meno delle membrane (se esse sono integre e non c'è oligoidramnios, con la palpazione vaginale si sente la borsa amniocoriale tendersi con la spinta) – la rottura delle acque è patologica quando avviene prima di 24 h dall'inizio del travaglio; condizioni che simulano la rottura delle acque sono l'idrorrea delle gravide, la rottura del solo corion e la perdita involontaria di urina

Diagnosi di età gestazionale

Diagnosi di situazione, presentazione, posizione: con la palpazione addominale, le manovre di Leopold e l'ecografia

Diagnosi di pervietà della pelvi e segni di sproporzione feto-pelvica
Diagnosi delle condizioni fetali

→NB: l'esplorazione vaginale va evitata in tutti i casi di rottura prematura delle acque per ↓ il rischio di infezione endoamniotica e in caso di sanguinamento genitale rosso vivo (eventualità di placenta previa).

ASSISTENZA AL TRAVAGLIO E AL PARTO

Negli ospedali moderni esistono unità parto comprendenti una o più sale travaglio e sale parto, dove avviene la fase espulsiva; quest'ultima è corredata da un'isola neonatale per prestare le prime cure al neonato.

Igiene della partoriente

Preparazione dei genitali esterni e delle zone circostanti (tricotomia vulvoperineale, completa nell'eventualità del cesareo, detersione con soluzione detergente disinfettante)

Svuotamento di retto e vescica (distensione della vescica ostacola le manovre cliniche e favorisce lesioni traumatiche nel periodo espulsivo; inoltre può ostacolare la retrazione uterina e portare al mancato distacco della placenta).

Dopo la rottura delle membrane la partoriente dovrebbe stare a letto, soprattutto in caso di presentazioni anomale: quando la testa è ben adattata allo scavo pelvico è di nuovo possibile la posizione alzata.

Deve essere sospesa ogni forma di alimentazione solida, per il rallentamento dello svuotamento gastrico e nell'eventualità di un'anestesia generale (→vomito! Rigurgito!).

Assistenza

Travaglio

Sorveglianza di madre e feto, con auscultazione del bcf. Nei casi più a rischio il cardiocotografo permette di controllare contemporaneamente la FC fetale, e le caratteristiche delle contrazioni, FC materna, T°, PA.

Dopo la rottura delle membrane e quando la dilatazione è completa si può avere una modesta perdita di sangue per lacerazioni superficiali della bocca (si dice che la donna "marca" o "segna" per la seconda volta).

L'esplorazione vaginale si fa in questa fase per controllare la condizione del collo e il livello della parte presentata, poi è bene non ripeterla.

Quando la dilatazione è totale (e mai prima!) si invita la paziente a eseguire il torchio.

Espulsione

Se le membrane non si sono rotte si pratica l'amnioressi (alla cieca con pinza di Kocher o sotto il controllo visivo mediante l'introduzione di uno speculum se le membrane sono addossate alla parte esposta del feto).

In Italia generalmente la donna partorisce in decubito dorsale in posizione ginecologica: non è tassativo, è una posizione che agevola l'intervento di medici e ostetriche ma è scomoda per la partoriente, rende meno efficace il torchio addominale e facilita la sindrome da ipotensione supina.

Si controlla la progressione del feto come descritto più volte.

Quando compare la parte presentata l'ostetrica deve:

proteggere il perineo (la possibilità di lesione dipende dall'elasticità, volume fetale, tipo di presentazione, velocità di progressione del feto): con le mani si cerca di graduare la velocità espulsiva del feto, senza esagerare per evitare danni da ipossia e compressione della testa del feto; se necessario si esegue una **perineotomia**, cioè un taglio praticato ad arte con le forbici nello spessore del perineo, che previene estese lacerazioni e preserva l'integrità funzionale delle strutture del pavimento pelvico e degli sfinteri, ma per questo deve essere praticata per convenzione *sempre* da una parte; il momento ottimale per eseguirla è quando il perineo comincia a distendersi; pur non essendo dolorosa se eseguita all'apice di una contrazione è bene fare un po' di anestesia locale

accelerare se necessario la velocità espulsiva: se l'utero è ipocinetico, vi è sofferenza fetale o come intervento adiuvante in caso di uso del forcipe si esegue la manovra di Kristeller, che consiste in vigorose spinte impartite al fondo dell'utero con una mano o un braccio; se eseguita con troppa energia tuttavia può essere dannosa e comportare lesioni vulvo-perineali, distacco intempestivo di placenta, passaggio di eritrociti fetali nel circolo materno, contusioni alle pareti uterine che predispongono alle emorragie del secondamento.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

Partografia

Metodo di monitoraggio del parto ottenuto segnando su un grafico i principali eventi che lo caratterizzano in funzione del tempo trascorso.

Il partogramma inizia al momento del travaglio: pur non essendoci accordo si considera l'inizio in base a:

1. criterio soggettivo: percezione di contrazioni francamente dolorose
2. criterio oggettivo: contrazioni ritmiche subentranti, dilatazione cervicale, appianamento del collo uterino, rottura delle membrane e "marcamento"

il travaglio è definito normale se la dilatazione cervicale procede al passo di 1 cm/h nelle nullipare e 1,5 nelle uni-pluripare: se la velocità è inferiore, una volta escluse cause di distocia meccanica si consiglia l'impiego di ossitocina in infusione EV.

Idealmente dall'inizio del travaglio alla nascita non dovrebbero passare più di 12 h.

Vengono inoltre monitorizzati altri parametri come i principali parametri materni, la velocità di progressione del feto, il bcf, il liquido amniotico ecc...

Secondamento

Si controlla se ci sono sanguinamenti a causa di lacerazioni della bocca uterina, del perineo e della vagina. Si svuota la vescica (eventualmente con cateterismo) e si attende l'espulsione della placenta, controllando la perdita ematica che la accompagna. Questo evento deve avvenire spontaneamente entro 1 h.

Quando la placenta cade nel segmento inferiore si invita la puerpera a spingere e quando affiora dalla rima vulvare la si attorciglia ripetutamente per ↑ la resistenza delle membrane amniocoriali e impedire che rimangano lacerati all'interno.

Si osserva la placenta dalla faccia materna per vedere se ci sono soluzioni di continuo dei cotiledoni materni (ritenzione di frammenti in utero).

L'espulsione della placenta può essere utilmente accelerata dalla manovra di Crede' (massaggio dell'utero per indurre la contrazione, e movimento di spinta del fondo verso la pelvi), oppure la manovra di Brandt-Andrews (si pone il margine ulnare al livello della congiunzione tra il corpo e il fondo uterino e si spinge in alto tirando contemporaneamente il funicolo: se la placenta è ancora aderente la spinta impressa dalla mano sull'utero si trasmette al funicolo).

→ è consigliato far defluire tutto il sangue fetale dopo aver sezionato il funicolo: in questo modo si ↓ l'entità del passaggio di sangue fetale nel circolo materno, con < rischio di alloimmunizzazione.

Postpartum

La puerpera va sorvegliata per almeno altre due h in sale vicine a quella del parto.

In caso di perdita ematica cospicua: ossitocina 10 UI in infusione EV o iniezione IM, oppure un preparato ergotnico ad azione vasocostrittice.

Dopo aver riparato eventuali lacerazioni o la perineotomia, se le condizioni lo consentono il neonato può essere attaccato subito al seno: lo stimolo della suzione ↑ il rilascio di ossitocina e mantiene una buona contrazione uterina.

Molte puerpere vanno incontro al cosiddetto "brivido fisiologico", accompagnato da sensazione di freddo, disagio e cardiopalmo: si pensa essere una reazione al calore disperso durante il travaglio e non necessita di particolari misure.

È bene controllare la formazione del globo di sicurezza: se l'utero tende a rilasciarsi è opportuno massaggiarlo o somministrare nuovamente ossitocina.

La FC materna non dovrebbe superare 80 bpm, altrimenti rappresenta un segno di allarme all'ipovolemia, assieme all'ipotensione e all'ipotermia marcata.

DIAGNOSI PRENATALE

Oggi si dispone di numerosi presidi per stabilire la presenza di anomalie embio-fetali passibili di un trattamento efficace o comunque la cui conoscenza può modificare la decisione dei genitori se proseguire o meno la gravidanza.

Idealmente il primo momento è la consulenza genetica, che permette ai genitori di conoscere il rischio di trasmissione delle proprie eventuali malattie genetiche ai propri figli.

La diagnosi prenatale vera e propria potrebbe iniziare dalla rimozione di un solo blastomero, su cui poi fare la PCR: ovviamente ciò non è possibile, per questo sono in corso ricerche per l'isolamento di eritroblasti fetali nucleati nel sangue materno: ciò permetterebbe di evitare l'esecuzione delle manovre invasive a cui poi si deve ricorrere.

La diagnosi prenatale è di 2 tipi:

1. precoce (<20 settimane di gestazione)

embriopatie: per convenzione si estende questa definizione alle anomalie (per lo più cromosomiche o geniche) che intervengono durante tutto il periodo dell'organogenesi (fino a 12 sett di età gestazionale); esse possono causare aborto o malformazioni congenite ma anche estrinsecarsi dopo la nascita

fetopatie: eventi che possono produrre lesioni organiche o anomalie funzionali transitorie o permanenti

2. tardiva (20+ settimane di gestazione)

valutazione dell'accrescimento fetale

valutazione della sofferenza fetale cronica

valutazione della maturazione fetale

poiché ad eccezione dell'ecografia le altre metodiche non sono esenti da rischi è opportuno un colloquio informativo con la coppia e rischio (età avanzata, malattie genetiche trasmissibili accertate, precedenti aborti...) e la scelta della metodica + adatta all'età gestazionale e al sospetto clinico in questione (posto che sia possibile una diagnosi endouterina della malattia sospettata).

Amniocentesi transaddominale

Oltre che per il prelievo del liquido, questa manovra può essere usata per

Funicolocentesi e fetoscopia

Istillazione di MDC (amniografia)

Iniezioni di farmaci e soluzioni nutritive

Si distingue un'amniocentesi precoce o genetica (eseguita per lo più tra la 14° e la 18° sett) e una tardiva (eseguita nel 3° trimestre).

Il prelievo viene eseguito per via transaddominale sotto guida ecografica, mentre la puntura per via vaginale comporta il rischio elevato di rottura intempestiva delle membrane, parto pretermine o aborto.

A. genetica

Eseguita per lo più tra la 14° e la 18° sett perché:

- ❖ il pericolo di aborti spontanei è <
- ❖ l'utero ha un volume adeguato ed è facilmente palpabile al di sopra della sinfisi pubica
- ❖ la camera gestazionale occupa tutta la cavità uterina (decidua capsulare e parietale sono saldate) e il volume amniotico è > 100 ml
- ❖ nel liquido è presente una sufficiente quantità di amniociti e cellule epidermiche fetali desquamate

indicazione: ricerca di sospette anomalie cromosomiche, frequenti soprattutto in questi casi:

- uno dei genitori è portatore di una traslocazione bilanciata
- età materna avanzata (>37 anni) → rischio di trisomia 13, 18, 21
- gestanti con triplo test positivo: il triplo test è il dosaggio combinato di α -FP ($\downarrow\downarrow$), hCG ($\uparrow\uparrow$) ed estriolo non coniugato (\downarrow), grazie al quale si identificano 2/3 dei feti affetti da trisomia 21, poi confermati con l'amniocentesi; migliore sensibilità con il dosaggio della PAPP (Pregnancy Associated Plasmoprotein A) e della translucenza nucale del feto
- gestanti con anamnesi di precedenti feti portatori di trisomie (indipendentemente dall'età)
- gestanti con metrorragie fin dalle prime settimane di gestazione, rallentato accrescimento e anomalie morfologiche del feto

altre *possibili indicazioni* sono:

malformazioni del tubo neurale

ricerca di infezione fetale (PCR, DNA probes)

Tecnica: indispensabile un EO ostetrico accurato per precisare i rapporti topografici dell'utero con la parete addominale e l'ecotomografia per localizzare la placenta e dimostrare la vitalità del feto. Si punge a livello della linea mediana, 6-8 cm sopra al pube, con l'ago perpendicolare alla parete uterina (e non a quella addominale); l'ago è più sottile di quello usato per il prelievo dei villi coriali.

Il liquido amniotico è normalmente giallo citrino, ma può essere francamente ematico per contaminazione con il sangue materno o fetale, oppure rosso scuro o marrone (associato a esito sfavorevole della gravidanza).

I rischi sono bassi (2%) e comprendono la corioamniosite, perdita protratta di liquido dai genitali, malformazioni ortopediche da briglie aderenziali formatesi o aborto. In ogni caso è opportuno ascoltare al termine il bcf.

Invece ha un'incidenza non trascurabile l'isoimmunizzazione materna nei confronti degli eritrociti fetali, motivo per cui nelle gestanti Rh negative si consiglia la somministrazione sistematica di Ig anti D (200 microg IM).

Prelievo dei villi coriali (CVS)

Viene praticato per via transaddominale preferibilmente, oppure per via transcervicale, tra la 9° e la 14° settimana gestazionale, per i seguenti scopi:

ottenere il cariotipo fetale in tempi brevi (48 h) per l'elevata velocità di replicazione del trofoblasto
effettuare uno studio enzimologico per gli errori congeniti del metabolismo
effettuare l'analisi del DNA a mezzo di sonde specifiche

mentre NON va utilizzata nel sospetto di infezioni fetali.

Si usa una cannula aspiratrice con mandrino di 17 gauge, inserita sempre sotto guida ecografica.

I rischi sono per lo più l'aborto (4-10% secondo le varie statistiche ma va considerato che in questo periodo si concentrano anche la > parte degli aborti spontanei, frequenti nelle affezioni sospettate che inducono a fare questo esame), l'infezione endouterina, la rottura delle membrane con perdita di liquido amniotico e la formazione di briglie aderenziali che provocano malformazioni fetali (soprattutto con prelievi eseguiti alla 9° settimana).

Inoltre: ematomi sottocoriali, distacco di placenta, alloimmunizzazione da fattore Rh.

Le colture precoci dei villi coriali sono nel 2% dei casi falsamente positivi per malattie genetiche, a causa di un mosaicismo confinato alla placenta: in questo caso l'analisi dei marcatori sierologici può essere dirimente. Per questo è bene eseguire un esame ecotomografico minuzioso per la ricerca di marcatori morfologici di anomalie e la ripetizione degli esami con un'amniocentesi precoce in caso di dubbio.

Funicolocentesi

Prelievo di sangue dal cordone ombelicale attraverso la puntura di uno dei vasi che lo costituiscono, effettuabile tra la 18° e la 40° sett. La scelta del punto di inoculo dell'ago è essenziale per il successo del prelievo: si cerca di pungere a 1 cm dall'inserzione nella placenta, oppure a livello del giro libero del funicolo.

Una volta prelevato il sangue si deve accertare che esso non sia di origine materna, esaminando al MO i globuli rossi (quelli fetali sono più grandi). Dopo la procedura si deve monitorare il bcf.

Vantaggi sono la possibilità di ottenere informazioni sul benessere fetale con notevole rapidità (perché si mettono in coltura linfociti fetali anziché amniociti) e un basso rischio per il feto (aborto 1%); svantaggi: > invasività, elevata difficoltà tecnica.

Indicazioni:

- isoimmunizzazione materno-fetale (accertamento dell'eritroblastosi e dell'anemia fetale), con possibilità di effettuare una trasfusione fetale
- esecuzione di un cariotipo rapido, nel 3° trimestre di gravidanza, per confermare il mosaicismo messo in evidenza con l'amniocentesi
- sospetto di anomalie cromosomiche in caso di difetto di accrescimento
- sospetto di emofilia A o B e malattie congenite del metabolismo
- infezioni endouterine (→ricerca di IgM fetali)
- valutazioni di alcune anomalie materne (trombocitopenia autoimmune)

complicanze:

- emorragia (autolimitantesi nella metà dei casi in 30", può però durare anche 60' e in tal caso diventa pericolosa con concomitante trombocitopenia)
- ematoma
- bradicardia fetale (< 110 bpm) – associata a ipossia o asfissia del feto; è necessario porre la madre in decubito laterale, in modo da ↑ il RV e migliorare l'ossigenazione materno-fetale
- infezioni
- distacco placentare (rara – per lo più quando si inserisce l'ago attraverso la placenta)

Fetoscopia

Visualizzazione diretta del feto mediante uno strumento a fibra ottica introdotto attraverso una piccola incisione, con possibilità di eseguire funicolocentesi e biopsie della cute o del fegato fetale: essendo un esame cruento è poco usato, per lo più dopo la 16° settimana e in anestesia generale.

Permette:

diagnosi di anomalie strutturali embrio-fetali (conferma all'ecografia prima di eseguire una IVG)
 accesso all'embrione qualora fosse necessaria una terapia genica (qualora fosse possibile, aggiungerei...)

la complicazione principale è l'aborto spontaneo (5-15%), seguito dalla MEF, trasfusione materno-fetale o viceversa e infezione

Ecografia

Permette di individuare anomalie fetali congenite caratterizzate dal solo reperto morfologico patologico (e che pertanto non possono essere diagnosticate con l'amniocentesi e la funicolocentesi).

Inizialmente fu usata per la diagnosi di malformazioni della testa e della colonna in coppie ad alto rischio di avere figli con difetti del tubo neurale. L'impiego adesso è esteso a molte altre applicazioni:

- aneuploidie fetali: mediante la valutazione della traslucenza fetale (se è < 3mm è un marker sonografico di trisomia, specie se considerata assieme all'età materna)
- anomalie polmonari: ipoplasia, cisti broncogene
- anomalie genitali: cisti ovariche, idrocele
- cisti dei plessi corioidei (→richiede amniocentesi solo se associata ad altre anomalie)

L'opportunità di effettuare un cariotipo con le metodiche prima viste si impone in caso di malformazioni evidenti ma anche in caso di ritardata crescita simmetrica

l'ecocardiografia fetale M-mode permette di individuare cardiopatie congenite di vario tipo e valutare la funzione cardiaca come marker di benessere fetale: una bradicardia <100 bpm persistente può esprimere un blocco cardiaco a prognosi sfavorevole, mentre una tachicardia >220 bpm può portare a idrope fetale non immune, che può regredire con la somministrazione di antiaritmici e di digossina alla madre.

Durante una normale gravidanza sono di solito sufficienti 3 controlli ecografici; una gestante con storia familiare a rischio per c.p. congenite dovrebbe farne una attorno alla 17° sett.

→Alcune anomalie come le uropatie ostruttive bilaterali, gli onfaloceli rotti richiedono la necessità di indurre un parto pretermine, mentre altre richiedono l'esecuzione di un cesareo, o perché non consentono il transito per le vie naturali o perché richiedono un intervento chirurgico immediato in condizioni di sterilità.

Diagnosi dei difetti di chiusura del tubo neurale

Il 15% delle anomalie congenite riguarda il SNC: la difettosa chiusura del tubo neurale è la più diffusa e se avviene nelle prime 4 settimane di sviluppo embrionario porta una serie di anomalie come la spina bifida occulta, la spina bifida cistica (mielo-meningocele) e l'anencefalia.

Per la diagnosi ci si avvale di:

- determinazione dell'**α-FP** nel siero materno: accuratezza del 90% nell'anencefalia – valori ↑↑↑ 500 ng/ml alla 30° settimana (VN: 25-80)
- **esame ecografico**: tra la 16° e la 20° sett (dalla 9° per l'anencefalia): dirime il sospetto individuando alcuni fattori di confondimento che causano FP dei valori di α-FP (es gravidanza gemellare)

se l' α -FP materna è persistentemente elevata e possono essere escluse tutte i fattori di confondimento (metrorragie da minaccia d'aborto, nefrosi congenita, trasfusione feto-materna, errore nel calcolo dell'età gestazionale...), si procede all'amniocentesi con dosaggio dell' α -FP nel liquido e cariotipo.

FDR per questo difetto sono poco noti, in ogni caso la ricerca e la profilassi (con folacina 4 mg/die xos da 3 mesi prima del concepimento al 1° trimestre) devono essere fatte nelle donne di età avanzata o con precedenti poditivi in questo senso.

VALUTAZIONE DELLA MATURITÀ E DEL BENESSERE FETALE

È molto importante sapere se il feto si accresce regolarmente, anche per stabilire se farlo nascere prematuramente, per evitare danni a carico del feto o della madre. Per questo l'obiettivo è appurare eventuali segni di sofferenza e la maturità fetale (soprattutto polmonare). I parametri considerati sono:

- *profilo biofisico e comportamentale del feto*: grazie al controllo ecografico seriato eseguito nel 3° trimestre, si possono valutare una serie di paramtri come movimenti respiratori fetali (almeno 1 della durata di 30" in 30' di osservazione), movimenti corporei, tono fetale (atteggiamento in flessione), movimenti oculari, volume del liquido amniotico, grado di maturità placentare (una precoce maturazione e senescenza è inica una cattiva prognosi)
- *conteggio dei movimenti fetali attivi*: a scopi pratici è sufficiente il conteggio dei moti percepiti dalla gestante (dopo le prime 30 sett <10 movimenti in 12 h sono un segno di sofferenza, assenza totale di movimenti per 12 h costituiscono preavviso di MEF)
- *cardiotocografia*: eseguita fuori del travaglio è irrinunciabile nel monitoraggio del feto a rischio; il cardiotocografo mostra: FC fetale basale (deve mostrare una variabilità sempre > 5 bpm, segno di reattività fetale), frequenza movimenti fetali e contrazioni uterine, risposta della FC ai movimenti fetali e alle contrazioni uterine spontanee

una tachicardia fetale moderata (160-180 bpm) ma prolungata può dipendere da farmaci assunti dalla madre (atropina, β -agonisti...), da uno stato d'ansia (le catecolamine passano la placenta), fetopatia infettiva o adattamento a uno stato d'ipossia.

Una bradicardia marcata invece è espressione anche da sola di sofferenza fetale o più raramente di malformazioni cardiache o cerebrali.

Indici di funzione feto-placentare

Sono utili per la diagnosi di sofferenza fetale cronica (mentre nella forma acuta la loro alterazione non è abbastanza tempestiva); essendoci un'ampia variabilità individuale non è importante il singolo valore assoluto bensì il trend in una serie di misurazioni.

- **HCG**: compare dopo 8-9 gg dal concepimento, raggiunge l'apice alla 7° sett e decresce stabilizzandosi a valori molto più bassi verso la 19° sett; livelli elevati nelle gravidanze plurime, malattia emolitica fetale da alloimmunizzazione, minaccia d'aborto o aborto incompleto, gravidanza ectopica, malattia trofoblastica gestazionale e tumori trofoblastici
- **Lattogeno placentare**: i suoi livelli \uparrow regolarmente senza presentare picchi: essendo prodotto e metabolizzato dalla placenta indica la sua funzionalità; una \downarrow nella prima metà della gravidanza indica rischio di aborto e insufficienza placentare
- **Progesterone e derivati**: sono prodotti a partire dalla 7° sett dalla placenta ma come indice è poco utile
- **Estrogeni**: in gravidanza predomina quantitativamente l'estriolo la cui sintesi avviene in maniera combinata da parte dell'unità feto-placentare; se sono \uparrow è presente probabilmente un'epatopatia materna; il sospetto di sofferenza fetale invece si pone quando i valori sono sotto al limite inferiore oppure non si osserva \uparrow dei valori col progredire dell'età; una brusca e marcata caduta può preludere alla MEF

Amniocentesi tardiva (27° sett)

Serve soprattutto per la diagnosi di maturità fetale e la valutazione del feto in caso di immunizzazione eritrocitaria. Tuttavia il profilo biofisico definiscono meglio la maturità e la valutazione della maturità polmonare sta perdendo utilità clinica.

Tecnica e complicazioni non sono dissimili da quelle dell'amniocentesi precoce, con in più il rischio di parto pretermine e traumi fetali (rari perché il feto si ritrae appena sente l'ago).

Citologia del liquido: gli amniociti possono essere studiati dal punto di vista morfologico (cromatina sessuale), chimico-immunologico (emogruppo) e coltivate per indagini citogenetiche o chimiche. L'esame del sedimento permette di valutare la maturità fetale: se sono presenti + del 50% di cellule squamose anucleate la gravidanza è a termine, mentre se sono almeno il 20% l'età gestazionale è almeno di 36 sett. E' un parametro sensibile ma poco specifico (valori bassi sono poco significativi).

Per la valutazione della maturità polmonare si dosano essenzialmente i fosfolipidi, l'acido palmitico e quello stearico e come criterio aggiuntivo l'attività tensioattiva.

Flussimetria Doppler

Valuta il flusso feto-placentare e il flusso materno verso lo spazio intervilloso (stimabile con lo studio delle arterie arcuate, rami di quella uterina). Con il Doppler pulsato si può visualizzare bene il flusso dei vasi del cordone ombelicale, nell'aorta, nelle carotidi e perfino nella cerebrale media.

Si possono ricavare alcuni parametri come:

rapporto sistole/diastole A/B: dato dal rapporto tra la max velocità raggiunta in sistole e la minima registrata in diastole

indice di pulsatilità (A-B)/M: dove M è la media tra A e B

rapporto di Pourcelot (A-B)/A: esprime la resistenza che si oppone al flusso

normalmente il circolo feto-placentare e utero-placentare sono circoli di capacitanza, a bassa resistenza; se ↑ la resistenza al flusso il valore in diastole scende sensibilmente fino ad annullarsi; nell'ipertensione e nella gestosi si ha alterazione delle arteriole spirali con ↑ delle resistenze e ipoperfusione dello spazio intervilloso. Questi eventi sono precoci rispetto all'estrinsecazione dei segni clinici.

Il flusso cerebrale (valutato attraverso lo studio dell'ACM) è conservato o addirittura ↑↑ nell'ipossia a causa dei fenomeni di redistribuzione del flusso.

Le tecniche Doppler permettono anche la rilevazione della *direzione* del flusso e pertanto sono un utile complemento nella diagnosi delle malformazioni cardiache con shunt.

DIAGNOSI DI SOFFERENZA FETALE CRONICA

La sofferenza fetale cronica si manifesta con ritardato accrescimento uterino (IUGR), tardivo e di tipo asimmetrico, sempre con un'insufficienza placentare di base e pertanto sarà considerato nel capitolo apposito.

SOFFERENZA FETALE ACUTA E SUBACUTA (ASFISSIA FETALE)

Evento determinato da una drastica ↓↓ degli scambi materno-fetali, di durata misurabile in minuti o ore o al massimo giorni, incompatibile con la sopravvivenza del feto.

Può sovrapporsi a una sofferenza fetale cronica, che invece si instaura lentamente nell'arco di settimane ed è compatibile con la sopravvivenza, pur determinando un ritardo dell'accrescimento.

La sofferenza fetale è di solito una complicità del travaglio di parto (o dei giorni che immediatamente lo precedono) ed è causata da tutti i fattori che interferiscono con il trasferimento di O₂ dall'atmosfera ai tessuti fetali. Schematicamente si possono individuare:

- **cause materne (pre-placentari):** malattie cardiopolmonari, anemia, compressione della vena cava e dell'aorta da parte dell'utero gravido, shock, febbre, depressione respiratoria, anomalie uterine, puntura epidurale, eccessive contrazioni uterine non intervallate da pause sufficientemente lunghe
- **cause placentari:** tutte le condizioni di alterata perfusione ematica degli spazi intervillosi e dei capillari fetali
- **cause funicolari:** giri del cordone attorno al collo del feto, annodamenti, prolassi
- **cause fetali:** insufficienza cardiocircolatoria fetale primitiva, emorragie, infezioni

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

nella pratica comune spesso non è indispensabile fare una diagnosi eziologica ma indurre rapidamente il parto per liberare il feto da una condizione potenzialmente mortale in utero.

Il feto ha un contenuto arterioso 4 volte inferiore a quello della madre ma non è ipossico, anzi ha un'ossigenazione > delle sue esigenze: questo perché la quota di O₂ tissutale non dipende solo dalla pO₂ ma anche da:

1. flusso ematico (4 volte > di quello materno rapportato alla massa corporea)
2. quantità di Hb (17 g/dl circa)
3. > saturazione di Hb (per la > affinità dell'Hb fetale per l'O₂)

di fronte all'ipossiemia il feto attua questi meccanismi di compenso:

- ↓ attività fetali non essenziali
- redistribuzione e centralizzazione del circolo
- ↑ estrazione A-V di O₂
- attivazione OS
- viraggio del metabolismo verso l'anaerobiosi

l'ipossia che si instaura precocemente a livello intestinale in particolare è responsabile dell'iperperistaltismo che porta all'emissione di meconio.

→ la presenza di meconio nel liquido amniotico e il rilievo di acidosi nel sangue funicolare sono 2 segni sensibili e precoci di sofferenza fetale asfittica.

ATTIVITÀ CARDIACA FETALE: VALUTAZIONE E SIGNIFICATO CLINICO

Il metodo più antico è l'auscultazione con lo stetoscopio ostetrico del bcf a livello del focolaio di massima intensità, localizzabile di solito a livello del dorso (o del ventre nel caso di presentazioni "di faccia"). Tuttavia il metodo di gran lunga più accurato è la cardiocografia.

Cardiocografia

Il **cardiocografo** è uno strumento che permette la registrazione simultanea delle contrazioni uterine e dei movimenti fetali (tocografo) e della FC fetale (FHR, Doppler). Il segnale può essere inviato a un altoparlante per il controllo ascoltorio diretto ed elaborato per fornire istantaneamente la FHR. Ha una bassa specificità per la diagnosi di ipossia fetale, perché non considera numerosi fattori che possono modificare l'attività cardiaca fetale, come farmaci (oppioidi e β-agonisti), febbre, infezioni.

L'ECG fetale può essere diretto o indiretto (se il segnale elettrico è derivato da elettrodi piazzati sui tessuti materni). L'ECG diretto è ottenuto ponendo un elettrodo sulla parte presentata del feto, possibile solo dopo la rottura delle membrane e con dilatazione cervicale di almeno 2-3 cm. L'analisi dell'onda T e del tratto ST infatti sono maggiormente predittivi di acidosi fetale, piuttosto che la sola FCF.

Con il rilievo ascoltorio si possono percepire solo grossolane variazioni della FCF e del ritmo: è considerata patologica una bradicardia < 120 bpm, per almeno 15" nello spazio tra 2 contrazioni uterine, soprattutto se si ripete in episodi successivi ed è accompagnata da rilevanti alterazioni del ritmo. Se le FC ↓ ulteriormente a 100 bpm x 3 intervalli successivi → indicazione a espletare il parto al più presto. Tali reperti sono attendibili con questo metodo solo durante il travaglio.

→ la FCF riflette l'equilibrio tra sistema nervoso OS e PS: con il procedere della gravidanza si ha la maturazione del PS, per questo la FCF ↓ progressivamente per assestarsi attorno a 120-160 bpm.

Con il cardiocografo si possono apprezzare più parametri, tra cui:

- **FC basale:** misurata come valore medio per 30" tra 2 contrazioni
- **Variabilità (oscillazioni):** di breve durata e alta frequenza, modulata dal SNA, deve essere di almeno 5 bpm

- **Decelerazioni e accelerazioni:** variazioni di durata + lunga (da 20" a qualche minuto), di ampiezza abbastanza pronunciata, a carattere periodico o sporadico
- **Rapporto cronologico** tra variazioni di frequenza e attività contrattile uterina

Le *oscillazioni rapide* sono espressione della reattività del sistema cardiovascolare fetale; in base all'ampiezza delle oscillazioni (via via decrescenti) distinguiamo 4 tipi di tracciato: saltatorio (ampiezza < 25 bpm), ondulatorio, ondulatorio attenuato e silente (ampiezza < 5 bpm).

Il tracciato ondulatorio è quello normale.

Il tracciato saltatorio non ha significato patologico, tranne la varietà sinusoidale (a bassa frequenza), abbastanza rara, presente nelle anemie fetali, ma anche indotto da alte dosi di oppioidi sintetici.

Il tracciato silente invece è quasi sempre espressione di un danneggiamento asfittico con perdita della normale attività del SNA sul cuore, regolato da centri autonomi; esso pertanto ha significato prognostico sfavorevole anche se la FCF è compresa nel range normale.

Le *accelerazioni reattive* sono di solito indice di benessere fetale ma molto più importanti sono le decelerazioni.

Le *d. precoci* iniziano contemporaneamente alla contrazione uterina e si esauriscono entro la durata della contrazione stessa: sono prodotti dalla compressione e dall'ischemia dei centri vagali che scaricano sul cuore e ↓ la FCF. Il mediatore è l'atropina (infatti se data alla madre abolisce questo fenomeno, di per sé non patologico).

Le *d. tardive* iniziano con un certo ritardo rispetto alle contrazioni, solitamente dopo il loro acme e sono riconducibili a una ↓ acuta degli scambi respiratori materno-fetali a livello della placenta, con stasi negli spazi intervillosi; sono un cattivo indice prognostico, anche quando sono di ampiezza ↓↓, specie se associate a perdita della variabilità. Sono più frequenti nelle emorragie materne, gestosi, gravidanza protratta, ma anche se le contrazioni sono eccessivamente frequenti e nella sindrome da ipotensione supina.

Le *d. variabili* invece non hanno relazione cronologica alle contrazioni e pertanto sono espressione di ostacoli al flusso a livello del cordone ombelicale, con bradicardia riflessa da ↓ riempimento atriale. Sono presenti nel 90% dei parti e diventano patologiche solo se sono prolungate, ripetute e protratte.

→ di solito si considerano patologiche 2 o + di queste anomalie associate; la registrazione del tracciato dovrebbe essere eseguita per brevi periodi anche nei travagli di parti a basso rischio; al di fuori del travaglio la registrazione del tracciato in donne a rischio (diabete, gestosi, IUGR, rottura delle membrane) per 30' in assenza di stimoli (NST, non-stress test) costituisce un valido sussidio.

La cardiocografia in definitiva è un metodo di screening per valutare l'efficienza del SNC e SNP sull'emodinamica circolatoria e pertanto necessita di approfondimenti diagnostici.

Ossimetria pulsata fetale

Il monitoraggio della saturazione di O₂ del sangue fetale costituisce una + profonda valutazione di un tracciato tocoografico non del tutto rassicurante e può ↓↓ la necessità di un prelievo di sangue fetale.

Il sensore morbido e pieghevole viene introdotto in utero dopo il travaglio e appoggiato alla guancia o alla testa del feto: la fotocellula è adiacente alla sorgente di emissione (ossimetria a riflettanza anziché a trasmissione come quella digitale) e il contenuto di O₂ è ricavato dal rapporto tra l'assorbimento della luce rossa e di quella infrarossa.

Una limitazione è l'ampia variabilità dei valori individuali: è utile per segnalare i feti in buona salute che possono nascere senza cesareo.

L'ossimetria + la cardiocografia offrono la possibilità di un monitoraggio continuo non invasivo che permette di evitare inutili e dannosi interventi.

Valutazione biochimica del sangue fetale

Il prelievo di microcampioni di sangue dalla parte presentata del feto, dopo l'inizio del travaglio, attraverso un tubo endoscopico permette l'analisi dei principali parametri acido-base.

Da tenere presente però che esiste anche la possibilità di una valutazione continua transcutanea di pO₂, pCO₂ e pH tissutale con sensori applicati sullo scalpo fetale. Soprattutto la possibilità di avere una stima del pH rende il + delle volte superfluo il microprelievo.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

In condizione di ipossia ↓ la pO₂ ma ↑ anche la pCO₂ e gli acidi fissi (e quindi ↓ la riserva di bicarbonati), in un quadro di acidosi mista, metabolico-respiratoria. Inoltre queste anomalie di carattere metabolico perdurano per un tempo abbastanza lungo da poter essere rilevate anche con prelievi non tempestivi.

→essendo la diffusione placentare di O₂ e CO₂ regolata dal gradiente di concentrazione, se la madre si trova in uno stato di acidosi, il feto si ritroverà in un'analogia ma ancora più grave condizione, senza ch ciò sia espressione di sofferenza fetale ("acidosi fetale materna").

Si considera indice di acidosi fetale patologica la ↓ del pH a valori uguali o inferiori a 7,20.

Inizialmente il feto può compensare insulti asfittici anche gravi della durata di 1-2 ore: questa finestra terapeutica varia in relazione alle caratteristiche del feto (a termine o pretermine, piccolo o proporzionale per l'età gestazionale).

→E' meno grave un'acidosi respiratoria, perché esprime un rallentamento dell'eliminazione transplacentare di CO₂, che se è transitorio non provoca disturbi al feto.

Considerazioni sul monitoraggio fetale

Il monitoraggio fetale intrapartum è stato accusato di ↑ l'incidenza di tagli cesarei non strettamente necessari, anche se poi ha fatto ↓ la mortalità e la morbilità perinatale. Per questo nelle gravidanze a basso rischio accanto al tracciato cardiocografico va affiancata l'ossimetria pulsata e il pH fetale prima di procedere.

Solo nelle gravidanze ad alto rischio (diabete, ipertensione, gestosi, oligoidramnios, meconio nell'amnios) si procede al cesareo senza indugio, dopo aver escluso che le anomalie del tracciato possano essere causate da farmaci.

Ad es. la somministrazione di steroidi per ↓ il rischio di sindrome da distress del neonato determina frequentemente un tracciato di tipo non reattivo.

Le statistiche indicano che oltre il 70% delle sequele neurologiche a lungo termine sono ascrivibili a danni che agiscono prima del travaglio, in quanto gli esiti di anomalie intrapartum si normalizzano versano 6-9 anni di età.

In caso di sofferenza fetale è comunque indicato fare alcuni tentativi prima del cesareo, come:

- variazione del decubito della gestante (laterale, lieve Trendelenburg)
- esplorazione vaginale (per escludere il prolasso del funicolo)
- sospensione infusione ossitocina ed eventualmente tocolisi con β₂-agonisti (in caso di contrazioni tetaniche, se il feto sta per essere espulso e non vi è la possibilità di effettuare il cesareo d'urgenza)
- O₂ alla madre, con maschera venturi

La tocolisi migliora la perfusione placentare e ↓ la compressione sul funicolo.

Il risultato va controllato con il pH fetale: se si mantiene < 7,2 si ricorre al cesareo o al forcipe o alla ventosa ostetrica.

Il feto pretermine è molto meno tollerante verso lo stress del travaglio: per essi vi sono precise indicazioni a eseguire la tocolisi, anche in base al peso e alla presentazione.

ANOMALIE DELL'ACCRESIMENTO ENDOUTERINO

Condizioni denominate anche come IUGR (Impaired Uterine Growth Rate) o deficit di accrescimento embrio-fetale. Hanno varia eziologia, anche in rapporto alle loro caratteristiche, che permettono di individuarne 2 tipi principali.

Il problema è riconoscere queste anomalie in utero, cioè prima del parto: per questo occorre essere in grado di determinare l'età gestazionale del feto, per rapportare ad essa le sue dimensioni e verificare mediante precise tabelle se siamo di fronte o meno ad un IUGR, e se si di che tipo e di che entità.

L'indagine ecotomografica offre un ampio spettro di possibilità diagnostico, sul piano morfologico-evolutivo. La sua accuratezza tuttavia è inversamente proporzionale all'età gestazionale stessa, poiché la

velocità di accrescimento, e quindi anche l'evoluzione delle misure rilevate, ↓↓ continuamente con il procedere della gravidanza fino ad arrestarsi del tutto.

→gli IUGR interessano circa il 10% della popolazione ostetrica: 2/3 dei casi sono "costituzionali", cioè senza substrato patologico; cionondimeno, la mortalità perinatale di questi bambini è 5 volte più alta, anche escludendo quello malformati.

A seconda dell'età gestazionale presunta si rilevano diverse misure:

- 3°-9° sett: diametro medio della camera ovoidale
- 5°-10°: lunghezza vertice-sacro
- 10° in poi: diametro biparietale (molto preciso, errore medio di 6-7 gg)
- 18° in poi: misure lineari come circonferenza cranica e addominale

dalla 30° sett in poi l'errore è di ampiezza tale da far perdere a questo metodo ogni utilità: si preferisce quindi affidarsi alla stima del peso fetale e al suo benessere.

Ricostruita l'età concezionale vi si aggiungono 14 giorni per ricavare l'età concezionale

Accrescimento uterino fisiologico

Mentre la velocità di accrescimento relativa alla massa del prodotto del concepimento ↓ progressivamente con la gravidanza, l'↑ della massa e del peso in senso assoluto ↑ fino a raggiungere un massimo alla 37°-38° sett: questo perché l'attività mitotica è elevata per le cellule embrionarie, che però sono in piccolo numero rispetto a quelle fetali. Nella fase iniziale inoltre si ha l'accrescimento staturale, poi essenzialmente ponderale, con ↑ del rapporto tra peso del feto e della placenta (che a termine pesa 1/6 del feto).

Per questo si può affermare che l'arresto della crescita fetale a termine è determinata da una discrepanza tra richieste del feto e capacità placentare: ciò costituisce un meccanismo di protezione per impedire che il feto si sviluppi eccessivamente e non passi più attraverso il canale del parto.

IUGR: tipi principali

Si individuano 2 tipi, in base a diverse caratteristiche morfologico-evolutive:

	simmetrico	asimmetrico
<i>Inizio</i>	precoce	tardivo
<i>Potenziale di crescita</i>	Ridotto dall'inizio dello sviluppo (costituzionale, "errore di programmazione, distorsione precoce di un programma normale)	Bloccato tardivamente (distorsione di un programma di crescita inizialmente normale)
<i>Indice ponderale (peso alla nascita in g)x100/(lunghezza vertice-tallone in cm)³</i>	normale	ridotto
<i>Rischio di asfissia</i>	basso	elevato
<i>Rapporto circonferenza cranica/circonferenza addominale</i>	normale	↑↑
<i>Circolazione fetale</i>	normale	Centralizzazione del circolo
<i>Esempio classico</i>	Bambino piccolo ma sano, malattie genetiche e cromosomiche, infezioni virali precoci)	Bambino di madre con gestosi, EPH o altra vasculopatia, malnutrizione materna nella 2° metà della gravidanza, forme idiopatiche
<i>Indici antropometrici</i>	Viscerali e scheletrici ↓↓	Scheletrici normali, viscerali ↓↓ (soprattutto del fegato, per la scarsità dei depositi di glicogeno)

Eziologia

- Anomalie cromosomiche o geniche

- Malformazioni
- Infezioni endouterine (rosolia, cytomegalovirus, HSV, listeriosi, toxoplasmosi, sifilide, malaria)
- Sostanze tossiche (alcol, fumo, farmaci, droghe voluttuarie)
- Malattie materne (tutte le vasculopatie compresa la gestosi, gravi malnutrizioni e malattie che determinano ipossia, compreso il soggiorno permanente ad alta quota)

Molti fattori esogeni agiscono soprattutto nelle ultime 10-12 sett in molti casi determinando un'insufficienza placentare e un ritardo di accrescimento di tipo asimmetrico; invece la > parte dei fattori endogeni (come le anomalie genico-cromosomiche, embriopatie virali) agiscono in età gestazionale precoce con restrizione dell'accrescimento che interessa tutte le popolazioni cellulari del concepito.

Lesioni placentari

1. Con accrescimento asimmetrico (sofferenza fetale cronica)

Anche in casi "idiopatici", studi flussimetrici e istopatologici mostrano disturbi dell'irrorazione utero- e fetoplacentare con il riscontro di **elevate resistenze nelle arterie uterine** e nei loro rami e alterazioni della barriera placentare. Queste anomalie possono insorgere ab initio, ma si manifestano solitamente nelle ultime sett di gravidanza, quando, *fisiologicamente*, ↓ la riserva placentare e il margine di sicurezza per il feto.

Anomalie della circolazione fetoplacentare si riscontrano nelle anomalie genetiche fetali, con ↓↓ del n.° di arteriole fetali destinate ai villi e alterazione dei parametri Doppler-flussimetrici dell'arteria ombelicale. Per quanto riguarda la barriera placentare, essa può essere meno permeabile per fenomeni come l'iperplasia citotrofoblastica, la villite cronica (ad eziologia virale).

→ per un corretto sviluppo del trofoblasto sembra essenziale un ambiente povero di O₂, che stimola l'invasione trofoblastica; anomalie di quest'ultimo evento sono associate anche alla gestosi e all'aborto.

Oltre alla compromissione placentare, si può avere anche l'ipotrofia e l'ipoplasia non del funicolo, a causa della scarsa formazione della gelatina di Warthon, che rende più vulnerabili alla compressione i vasi placentari.

2. Con accrescimento simmetrico

Per quanto detto prima si conclude che un ritardo di tipo simmetrico è difficilmente imputabile a disfunzioni placentari

Meccanismi di compenso

Sono in effetti possibile solo per la sofferenza fetale cronica con IUGR asimmetrico, poiché è mantenuta la possibilità di preservare strutture essenziali già correttamente formate, come il SNC e il cuore.

La **centralizzazione del circolo** con risparmio di cuore e cervello è il principale compenso e si attua attraverso:

- parziale costrizione del dotto di Botallo: ottiene di ↑ la p in A polmonare e quindi in atrio DX, con ↑ dello shunt ADX→ASX e > afflusso al VSX a all'aorta, da cui si dipartono le coronarie
- vasocostrizione splancnica
- dilatazione del dotto di Aranzio (facilita il RV di sangue arterioso placentare e limita la perfusione del fegato)
- vasodilatazione cerebrale

lo stimolo alla messa in atto di questi meccanismi è l'**ipossia cronica**.

La centralizzazione del circolo ha anche importanti conseguenze negative come l'oligoidramnios (ischemia renale), perforazione intestinale del feto ed enterocolite necrotizzante del neonato.

Meccanismi secondari di compenso:

- ↑ del flusso nelle arterie ombelicali (incostante e limitato alle fasi iniziali)
- risparmio di O₂ (per ↓↓ dei movimenti fetali attivi)

- ↑ eritropoiesi e poliglobulia (→ ↑ viscosità del sangue e difficoltosa perfusione periferica), associata a un certo grado di macrocitosi da carenza di folati
- glicogenolisi e lipolisi (a causa dell'ipoglicemia): ↓ sviluppo organi splancnici e masse muscolari

parametri ematobiochimici alterati: ipoglicemia, ipoinsulinemia, ipertrigliceridemia, ipossia, acidosi metabolica

Diagnosi & trattamento

La diagnosi è sospettata nelle prime settimane sulla base di un ridotto accrescimento ponderale materno, scarso ↑ della distanza tra fondo uterino e sinfisi pubica, oligoidramnios. L'indagine ecotomografica è comunque insostituibile: va fatta una serie di esami nel tempo, ad intervalli di 2 settimane almeno, per valutare la velocità di accrescimento; sono necessari almeno 3 esami per stabilire una variazione della velocità di crescita.

Dopo la 24° sett è significativo anche l'indice amniotico (oligoidramnios se tale indice è < del 5° percentile). Dopo la 30° sett è importante soprattutto la stima del peso fetale e i rapporti antropometrici, con particolare riguardo alla circonferenza cranica e addominale.

Dopo aver calcolato l'età gestazionale, escluse le malattie materne, le malformazioni fetali e le anomalie di morfologia o impianto della placenta, in caso di IUGR asimmetrico occorre valutare l'emodinamica placentare attraverso l'esame color Doppler sulle arterie uterine e del distretto fetale, effettuare una cardiotocografia a riposo (NST)

Invece nello IUGR simmetrico è opportuno controllare il cariotipo fetale e seguire il profilo auxologico con ecografie seriate: se l'accrescimento non si interrompe e l'indice amniotico rimane normale non occorrono altri accertamenti, se non quelli previsti per le normali gravidanze a basso rischio.

Costituiscono segnali di allarme:

- *nel 3° trimestre ↓↓ dei moti fetali attivi*
- *↓ volume amniotico*
- *rallentamento o arresto dell'accrescimento fetale*
- *anomalie persistenti del tracciato cardiotocografico*
- *segni Doppler-velocimetrici di centralizzazione del circolo fetale*

arrivati alla 28° sett è ragionevole la programmazione dell'espletamento del parto pretermine, previo consulto del neonatologo e consenso dei genitori.

In tutti i casi in cui il parto può essere programmato è utile la somministrazione di corticosteroidi per indurre la maturazione polmonare, seguite nel postpartum dalla somministrazione di surfactante sintetico in UTIN (terapia intensiva neonatale)

A partire dalla 36° sett si programma il parto senza indugio: esso avverrà quasi sempre mediante un cesareo in elezione (eseguito con tecnica diversa perché il segmento inferiore solitamente non è espanso a sufficienza).

Sebbene non vi sia una cura medica efficace per la IUGR, in qualche caso a rischio si fa una profilassi aspecifica con acido acetilsalicilico (max 1 mg/Kg) x os: con lo scopo di ↓ la produzione di trombossano a favore della PGI₂ (prostaciclina) ad azione vasodilatatrice.

Cenni di patologia neonatale

Il bambino costituzionalmente piccolo ha un adattamento più difficoltoso alla vita extrauterina, tuttavia il parto è più agevole, soprattutto per una nullipara. Il suo accrescimento continua a essere ritardato e la statura raggiunta è ai limiti inferiori della norma.

Più complesso è il caso dei bambini piccoli e asimmetrici; essi sviluppano sovente una serie di complicanze come:

- *sindrome da aspirazione del meconio*: per l'emissione di meconio e tentativi respiratori intempestivi, entrambi indotto dall'ipossia e dall'asfissia; nel periodo perinatale può sfociare in polmonite

irritativa a persistenza della circolazione fetale, efficacemente prevenibile con un'attenta condotta nei primi istanti di assistenza del postpartum, aspirando l'orofaringe ed eventualmente intubandolo

- *tendenza all'ipoglicemia*: per le $\downarrow\downarrow$ riserve
- *ipocalcemia e ipofosfatemia*: sintomi simili ai precedenti
- *policitemia*
- *deficit neurologici permanenti*: se l'anomalia si instaura prima della 28° sett, quando lo sviluppo del SNC non è ancora completato

i meccanismi di adattamento all'ipossia promuovono la maturazione placentare e rendono il feto più resistente di fronte al parto pretermine, a condizione che il periodo di ipossia non abbia superato le sue capacità di compenso.

ECCESSIVO ACCRESCIMENTO EMBRIO-FETALE (MACROSOMIA)

Dal punto di vista clinico-ostetrico può porre problemi di distocia meccanica oppure far insorgere il sospetto di diabete materno.

Occorre distinguere:

- ✓ *macrosomia assoluta*: quando il peso è > 4 Kg
- ✓ *macrosomia relativa*: peso $>$ del 90° percentile, in rapporto all'età gestazionale; presenta i problemi biologici di quella assoluta, ma non necessariamente la distocia meccanica

sono considerati FDR:

- obesità materna
- multiparietà e macrosomia materna alla nascita
- aumento eccessivo di peso nel corso della gravidanza (20 o \dot{u} Kg)
- parto posttermine e sesso maschile (limitatamente alla macrosomia assoluta)
- diabete materno

le complicanze ostetriche (limitate esclusivamente alla forma *assoluta*) consistono in \uparrow frequenza e gravità delle lacerazioni vagino-perineali, emorragie del secondamento e del postpartum. Per il feto soprattutto la distocia delle spalle. Per questo è necessaria una minuziosa valutazione delle proporzioni feto-pelviche.

Problemi di ordine biologico invece sono l'*insufficienza placentare relativa*, svelata dal rallentamento delle curve auxologiche, quantunque il peso si mantenga anche $>$ della norma; questa evenienza si verifica anche in caso di diabete quando si ottiene il compenso della malattia.

GRAVIDANZA MULTIPLA

Viene descritta qui perché si accompagna pressochè sempre ad alterazioni fisiologiche dell'accrescimento.

La frequenza dei parti gemellari è 1:80, ma è probabile che una buona % di gravidanze plurigemellari esiti in aborto e che pertanto non vengano diagnosticate. L'aborto di uno dei gemelli si verifica per lo più tra la 7° e la 12° sett e si manifesta con perdite ematiche genitali oppure è asintomatica.

L'incidenza di gravidanze plurime monozigotiche si è mantenuta invariata nel corso degli anni, mentre quella di gravidanze eterozigotiche è andata aumentando per la crescente diffusione di metodi anti-sterilità, come la somministrazione di estroprogestinici (\rightarrow ovulazioni multiple) e le tecniche di fecondazione assistita (in cui si impiantano almeno 4-5 ovuli fecondati, n.° ritenuto idoneo per il rapporto tra rischio di insuccesso e quello di gravidanza plurima).

Una gravidanza multipla può essere:

1. **monoovulare**: 1 solo ovocita fecondato da uno spermatozoo, con divisione precoce dell'abbozzo embrionario; di solito è anche omozigotica, a meno che l'ovocita non abbia 2 nuclei e i gemelli si dicono identici perché hanno lo stesso corredo genetico (stesso sesso, stessi caratteri somatici); di norma sono bigemniche, solo eccezionalmente plurigemine
2. **biovulare**: 2 o più ovociti fecondati da 2 o più spermatozoi diversi; i gemelli (eterozigoti o fraterni) possono essere talvolta anche più di due e il loro grado di similitudine non è $>$ di quello di 2 fratelli non gemelli

le gravidanze eterozigotiche sono sempre bicoriali e biamniotiche, mentre quelle monozigotiche possono essere bicoriali e biamniotiche (se la separazione avviene allo stadio di 2 blastomeri), monocoriali e biamniotiche (se interviene dopo la differenziazione del trofoblasto ma prima della formazione dell'amnios) e infine monocoriali e monoamniotiche (se dopo la formazione dell'amnios).

Forme particolari e rarissime sono le gravidanze simultanee, in cui un embrione si è impiantato in sede extrauterina.

L'interesse clinico verso la gravidanza multipla è che essa è collegata a:

- IUGR: un peso < 1,5 Kg si riscontra nell'1% dei parti singoli e nel 10% di quelli bigemini; dipende da un'insufficienza placentare relativa, che determina una deflessione della curva auxologica già a partire dalla 30° sett (37° nelle gravidanze singole)
- Prematurità (parto pretermine) – 50% delle gravidanze bigemine
- Complicazioni intrapartum
- Sindrome da trasfusione fetto-fetale
- Polioidramnios: di tipo cronico, non molto accentuato, può però causare disturbi da ingombro e parto pretermine
- Fenomeni simpatici, gestosi precoci e tardive: forse in rapporto alla > massa placentare
- Anemia: da ↑↑ fabbisogno di Fe e > incremento del volume plasmatico materno
- ↑ incidenza di placenta previa e distacco di placenta normalmente inserita
- > probabilità di presentazione podalica
- anomalie di sviluppo: condivisione più o meno pronunciata dell'apparato circolatorio (sindrome da trasfusione fetto-fetale, fetto acardio, fetto corioangiopago parassita), chimerismo (passaggio precoce del sangue attraverso piccole anastomosi), incompleta separazione (gemelli congiunti)

Per questo la gravidanza multipla rappresenta comunque una situazione ad alto rischio, tanto > quanto > è il numero dei concepiti e soprattutto se la gravidanza è monoamniotica e monocoriale. Il rischio è in parte riducibile con la diagnosi precoce (possibile fra la 5° e la 9° sett – per la diagnosi di corionicità si deve aspettare la 10° sett quando sono ben visibili le placente).

La gestante deve fare visite più ravvicinate, controllare l'↑ di peso e ↓ il più possibile gli sforzi e dalla 24° settimana riposare il più possibile a letto, per ↓ la pressione a livello del polo inferiore delle membrane e quindi il rischio di parto pretermine. In questa evenienza cmq si deve tenere conto che nelle gravidanze multiple la maturazione polmonare dei feti è anticipata di 10-15 gg, col fetto più piccolo di solito più maturo di quello più grosso.

Ai fini della valutazione della discordanza ponderale (considerata patologica se superiore al 20% del peso del gemello più grosso) si considera come parametro la *circonferenza addominale*, poiché a causa della posizione assunta in utero vi è dolicocefalia.

La discordanza ponderale nei gemelli bicoriali è per lo più dovuta a insufficienza di una delle placente (per inserzione anomala) o per anomalie del funicolo, mentre nei gemelli monocoriali (dove è più frequente) può dipendere da inserzione anomala eccentrica del funicolo di uno dei 2 gemelli, con ↓ dell'area placentare utile.

Sindrome da trasfusione fetto-fetale

Nei gemelli monocoriali vi è condivisione della circolazione placentare per la presenza di anastomosi artero-arteriose, artero-venose e veno-venose; da questa condizione anatomica originano talvolta anomalie della distribuzione della massa ematica che sono all'origine dei disturbi dell'accrescimento. Questi sono meno frequenti nei casi in cui si sviluppa una cosiddetta "terza circolazione" o c. intrafetale.

Nel 15% dei casi di placenta monocoriale si stabilisce invece uno squilibrio emodinamico per via dell'↑ delle resistenze vascolari fetali nell'area di pertinenza del gemello donatore, che è esposto ai danni dell'ipovolemia e dell'insufficienza placentare. Il gemello ricevente invece tende a compensare con poliuria (→polioidramnios) l'ipervolemia e il sovraccarico cardiocircolatorio

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

La diagnosi si fonda su criteri di probabilità, che sono:

- ✓ differenza intergemellare della circonferenza addominale > 20 mm
- ✓ polioidramnios da un lato e oligoidramnios dall'altro
- ✓ differenza intergemellare del rapporto sistole/diastole > 0,4 nelle arterie ombelicali alla velocimetria Doppler
- ✓ monocorialità accertata (ovviamente!)

criteri di maggior sicurezza sono invece:

- ✓ dimostrazione Doppler di anastomosi placentari intergemellari pervie: se sono particolarmente ampie e precoci si ha il feto acardio (mantenuto in vita esclusivamente grazie alle anastomosi placentari)
- ✓ discordanza ponderale
- ✓ differenza di concentrazione di Hb > 5 g/dl su sangue prelevato con la funicolocentesi

per la diagnosi sono sufficienti 2 criteri maggiori o 1 > e 2 <.

Un episodio singolo e cospicuo nel corso del 1° trimestre può causare la "scomparsa" di uno dei gemelli, mentre in seguito la morte di uno di essi, che può essere ritenuto fino al termine della gravidanza nelle gravidanze monoamniotiche o espulso a varia distanza di tempo in quelle biamniotiche.

Terapia: il pericolo di morte è nell'ordine del 90%: la causa + per lo più la prematurità del parto, favorita dal polioidramnios, eventualmente aggravato dall'idrope del feto ricevente e dallo IUGR del donatore. Quando si verifica MEF, solitamente interessa il gemello donatore, ma anche il ricevente può morire in seguito a una CID, scatenata dal passaggio in circolo di materiale trombotico dal feto morto, oppure un'ipovolemia acuta dovuta al passaggio di sangue al circolo del gemello morto (per l'instaurarsi di un gradiente pressorio). Le amniocentesi evacuative iniziate precocemente proteggono dal rischio di parto pretermine, ma non costituiscono una terapia causale come la coagulazione laser di tutte le anastomosi visibili alla fetoscopia. Arrivati alle 30 sett tuttavia conviene programmare un cesareo.

PATOLOGIA DEGLI ANNESSI FETALI

Patologie placentari emorragiche e trombotiche

Si caratterizza per il minimo comun denominatore di una ↓↓ del n.° di villi funzionanti, a causa di svariate condizioni:

- ❖ **deposizione perivillosa di fibrina:** è un fenomeno quasi fisiologico, poiché si sviluppa in placente di gestanti sane; diventa patologico quando è interessata più del 50% della massa villosa totale
- ❖ **infarto placentare:** essendo le arterie che sfociano negli spazi intervillosi di tipo terminale, per la scarsa commistione di sangue all'interno di tali spazi, l'infarto è causato dall'occlusione trombotica di esse; piccoli infarti, estesi per meno del 10% della massa dei villi sono normali e privi di rilevanza, altrimenti determinano insufficienza placentare
- ❖ **trombosi arteriosa fetale:** si occlude una delle arterie fetali principali della lamina coriale (per lo più a causa di una sindrome da Ab antifosfolipidi; irrilevante se colpisce meno di 1/3 dei villi)
- ❖ **ematomi:** l'e. retroplacentare è situato nel contesto della decidua spongiosa, tra la parete uterina e la lamina basale della placenta, probabilmente per rottura di un'arteriola utero-placentare, con necrosi della decidua circostante e stravasamento di sangue; l'e. si espande verso lo spazio intervilloso e può determinare un infarto placentare, oppure, se è molto esteso, distacco intempestivo di placenta normalmente inserita; è recidivante nelle successive gravidanze; l'e. marginale inter-corion-deciduale invece si localizza alla periferia e si estende oltre l'area di inserzione placentare, scollando il corion dalla decidua; gli ematomi di piccola entità determinano una sintomatologia aspecifica e transitoria di dolenzia e ipercontrattilità uterina, eventualmente associata al quadro clinico di minaccia d'aborto (con metrorragie)
- ❖ **ematoma sottoamniotico:** raccolta di sangue sulla faccia fetale della placenta, tra amnios e corion, deriva dalla rottura di un vaso della lamina coriale, oppure costituisce un artefatto del secondamento

- ❖ **trombosi sottocoriale:** trombo di sangue materno, di dimensioni solitamente > 1 cm, localizzato nello spazio sottocoriale dello spazio intervilloso
- ❖ **trombosi intervillosa:** sono formati da sangue misto e si verificano nelle zone dove c'è stata la rottura di un villo, con liberazione di materiale tromboplastinico; sono visibili come cavità placentari anecogene dopo le 20 sett, associate ad abnorme $\uparrow \uparrow$ dell' α -FP

Distacco di placenta

Il distacco (parziale o totale) è detto intempestivo quando avviene prima dell'espulsione del feto: può essere pertanto prematuro (se avviene durante la gravidanza quiescente) o precoce (se interviene durante il travaglio di parto).

L'incidenza varia da 0,4 a 1% e i casi gravi per fortuna sono una stretta minoranza: nei casi di distacco totale infatti non c'è il tempo per le modificazioni anatomopatologiche caratteristiche, a parte un voluminoso ematoma placentare e occorre fare subito un cesareo d'urgenza per cercare di salvare almeno la madre.

FDR:

- multigravidità (specie con intervallo breve)
- stati ipertensivi
- sesso maschile del feto
- IUGR grave
- Fumo di sigaretta
- Corioamniosite
- Sovradistensione uterina (polidramnios, gravidanza multipla)
- Stasi venosa della metà inferiore del corpo
- Età > 35 anni
- Alterazioni del profilo coagulativo

Come **fattori scatenanti** invece sono riconosciuti:

- alterazioni rapide dell'emodinamica della gestante (crisi ipertensive)
- sindrome da ipotensione supina
- riduzione improvvisa del volume uterino (scolo rapido di liquido amniotico, espulsione di un gemello)
- traumi addominali (solo se di *notevole* entità)
- brevità del funicolo, manovre pro-espulsive troppo energiche (solo per distacco intrapartum)

il substrato anatomopatologico è sempre la formazione di un ematoma retroplacentare: l'area di placenta separata dalla decidua perde la sua funzionalità, inoltre l'ematoma retroplacentare provoca una contrattura uterina riflessa di tipo tetanico che \uparrow la superficie di distacco. Il sangue può rimanere confinato alla placenta se i margini della placenta rimangono aderenti alla base d'impianto, oppure farsi strada; nel secondo caso avremo un'emorragia:

esterna (metrorragia): quando il sangue si scarica all'esterno

interna: quando il sangue rimane confinato nell'utero, perché ad es. la parte impegnata occlude il canale cervicale

mista: condizione + frequente

nei casi più gravi il sangue può penetrare nel contesto del miometrio ed espandersi al di sotto del peritoneo viscerale.

La sintomatologia clinica è caratterizzata dalla triade:

1. *contrattura tetanica dolorosa a inizio improvviso*
2. *perdita ematica dai genitali*
3. *segni di sofferenza fetale acuta*

l'esordio è repentino, senza segni premonitori. Il quadro peraltro è molto variabile: se l'emorragia è interna il dolore è intensissimo e spesso coesistono segni di shock, mentre nei distacchi marginali, con emorragia esterna, il dolore può mancare quasi del tutto. Il sangue che fuoriesce è per lo più rosso vivo.

Grading:

1. asintomatica (scoperta con ecografia o dopo secondamento)
2. tutti i segni possono essere presenti, ma di scarsa entità
3. segni più costanti e marcati
4. shock e morte del feto

la diagnosi dei piccoli distacchi non può essere posta con l'ecografia, ma solo sospettata sulla base del dosaggio del dimero-D (segno precoce e sensibile, anche se poco specifico).

Le complicanze immediate sono:

- **disturbi emocoagulativi** secondari a fibrinogenopenia e alla CID: a causa della penetrazione in circolo di materiale trombolitico dalla zona di distacco.
- **insufficienza renale acuta**: di natura ischemica, si manifesta con proteinuria
- **apoplezia uteroplacentare**
- **shock**: di gravità sempre > di quanto ci si attende sulla base della perdita volemica, poiché influiscono anche il dolore e i riflessi viscerali sul sistema cardiocircolatorio; può causare la sindrome di Sheehan

la diagnosi differenziale va fatta con:

- *cause extraplacentari di emorragia*: polipi cervicali, rottura di varici vulvovaginali, cervicocarcinoma; queste si apprezzano mediante esame con lo speculum
- *cause placentari* (placenta previa): sangue rosso vivo, no dolore, no contrazioni tetaniche uterine, mancano segni di shock e di sofferenza fetale
- *metrorragie da causa ignota*

Prognosi: nella > parte dei casi di grado <2 la prognosi materna è ancora favorevole, mentre quella fetale è riservata in tutti i casi, poiché l'insufficienza placentare più eventualmente lo shock materno determinano una grave asfissia fetale.

Una terapia vera e propria non esiste: prima delle 32 settimane, nei casi lievi è indicato un trattamento conservativo con riposo a letto, monitoraggio fetale, cortisonici: se le condizioni si aggravano si induce il parto senza indugio, specie in condizioni di shock, anche se in questo caso il feto può essere già morto.

A causa dell'elevata incidenza di emorragie postpartum è necessario prepararsi a fare 1 o più emotrasfusioni.

Aderenza patologica della placenta (placenta sincreta)

Si verifica allorché i villi mostrano eccessiva tendenza all'infiltrazione o quando la reazione deciduale è inadeguata. Fattori predisponenti sono cicatrici isterotomiche, placenta previa, pregressi secondamenti manuali, raschiamenti, IVG.

A seconda che i villi arrivino allo strato basale della decidua, al miometrio e alla sierosa, si parla specificamente di placenta accreta, increta e percreta. Può essere totale ma è quasi sempre parziale.

Criteri clinici presuntivi sono la mancanza di un secondamento spontaneo e la difficoltà di trovare un piano di clivaggio con il secondamento manuale: i tentativi di staccare manualmente la placenta causano emorragia.

Dopo aver rimosso la placenta, accertato che ne è rimasta un pezzo dentro, occorre procedere a una *completa revisione della cavità uterina*.

Se la perdita non si arresta:

- somministrare farmaci uterotonici (ossitocina, ergotinici)
- tamponamento uterino
- embolizzazione arterie uterine
- isterectomia (ultima spiaggia)

PATOLOGIA DEL FUNICOLO

Si possono avere *anomalie d'inserzione*: nel 10% dei casi essa, anziché centrale è marginale e nell'1% **velamentosa** (ossia, i vasi fetali decorrono per una certa distanza tra corion e amnios prima di raggiungere la placenta. La seconda condizione è molto pericolosa, perché durante la rottura delle membrane può rompersi (comparsa di metrorragia e alterazioni del bcf a seguito della fuoriuscita di liquido amniotico), oppure, a causa della scarsità della gelatina di Warthon, compresso dalla parte fetale presentata. Per l'inserzione velamentosa è consigliato il cesareo elettivo.

Anomalie di lunghezza invece sono la brevità e l'agenesia (feto collegato alla placenta mediante un'ernia ombelicale). → La lunghezza giusta dovrebbe essere dall'inserzione placentare alla vulva.

I giri del funicolo non causano generalmente problemi, eccetto una lieve sofferenza fetale all'atto espulsivo; talvolta invece determinano pesanti conseguenze:

1. meccaniche: all'atto espulsivo, distacco di placenta, inversione dell'utero, ernia ombelicale, rottura del funicolo
2. emodinamiche: ostacolo alla circolazione del sangue, all'inizio delle vene ombelicali, poi delle arterie

lungo il decorso del funicolo sono presenti spesso **nodi falsi**, cioè anse vascolari con attorno un addensamento della gelatina di Warthon. I **nodi veri** (1-2% dei parti) invece si formano quando il feto penetra in un'ansa del funicolo, con conseguenze simili a quelle dei giri, ma aggravate dai movimenti fetali.

Altre anomalie sono la **torsione**, la scarsità della gelatina di Wharton e l'arteria ombelicale singola, associata ad altre malformazioni congenite.

Procidenza e prolasso del funicolo

Per *procidenza* s'intende la presentazione di una o più anse del funicolo al davanti della parte presentata, a membrane ancora integre, mentre se esse sono rotte si parla di *prolasso*.

L'*associazione* invece è quando il cordone s'impegna nel canale del parto assieme al feto ma non scende davanti ad esso.

Tuttavia con il termine di prolasso s'intendono comunemente tutte e tre le condizioni.

Si verifica nello 0,5% dei parti, per lo più nelle uni-pluripare, poiché è necessaria una maggiore ampiezza del canale del parto, con creazione di uno spazio entro cui può insinuarsi il funicolo.

Cause del prolasso:

fattori fetali: tutte le presentazioni anomale o di vertice intempestive, prolasso degli arti, ↓ volume fetale, gemellarità, malformazioni fetali

fattori materni: anomalie del canale del parto, tumori previ (cisti ovariche, fibromi uterini)

cause annessiali: polioidramnios, inserzione bassa della placenta, abnorme lunghezza del funicolo, rottura prematura delle membrane

l'insorgenza è insidiosa o repentina e si manifesta con sofferenza fetale improvvisa e grave, con spiccata bradicardia ed aritmia fetale, che ↑ ad ogni contrazione se il prolasso avviene durante il travaglio di parto; si può avere poi l'emissione di meconio e la morte.

L'associazione è difficilmente diagnosticabile e va fatta la diagnosi differenziale con le altre cause di sofferenza fetale acuta; il prolasso invece si riconosce con l'esplorazione vaginale (talvolta il funicolo addirittura sporge).

Il prolasso è un'evenienza grave che deve far propendere per un cesareo d'urgenza: solo in condizioni particolarmente propizie si può optare per il riposizionamento manuale o per l'uso del forcipe nelle presentazioni cefaliche con dilatazione completa della bocca uterina.

PATOLOGIA DEL LIQUIDO AMNIOTICO E DELLE MEMBRANE AMNICORIALI

Comprende 2 condizioni essenziali: anomalie della quantità di liquido e rottura intempestiva delle membrane.

Polioidramnios

Volume stimato di liquido amniotico > 2 litri a termine della gravidanza. A scopi clinici ci si basa su una valutazione ecografica semiquantitativa (indice amniotico > 95 percentile) e sulla sintomatologia clinica.

- **p. acuto:** quando si forma nell'arco di pochi giorni, solitamente tra la 20° e la 30° sett, portando di regola all'interruzione della gravidanza
- **p. cronico:** insorge lentamente, dopo la 30° sett e consente la prosecuzione della gravidanza e la sopravvivenza del feto, anche se causa un parto pretermine

è associato ad alcune condizioni patologiche come:

- *malattie materne:* diabete, alcune nefropatie, gestosi (NB: associazione casuale, non eziologica con la gestosi)
- *idrope fetoplacentare:* da alloimmunizzazione materno-fetale
- *malformazioni fetali* tali da compromettere la componente attiva data dal feto sul turnover del liquido: atresia tubo digerente
- *gravidanza gemellare* (soprattutto in quelle monozigotiche)

la sintomatologia è soprattutto di origine meccanica: l'espansione dell'utero è molto più accentuata e ciò provoca difficoltà respiratoria (perché il diaframma viene spinto in alto), edemi e varici accentuati agli arti inferiori, varici vulvari, alterazioni renali con proteinuria e ritenzione di liquidi (dovuti ad alterazione del circolo renale).

La sovraddistensione uterina causa dolorabilità diffusa e ↑ della massa addominale, per cui la donna tende ad accentuare la lordosi lombare.

La diagnosi clinica si basa sulla constatazione di un rapido ↑ di volume dell'utero, sulla difficoltà di percepire il bcf e sull'abnorme mobilità fetale. All'esplorazione vaginale il collo risulta appianato già alla fine della 32° sett e ciò prelude al parto pretermine.

La **prognosi** per la madre è favorevole, nonostante l'↑ di incidenza di alcune complicazioni come la presentazione anomala, rottura delle membrane con rapida ↓ del volume uterino e distacco di placenta, prolasso del funicolo. Le distocie meccaniche e il prolasso del funicolo influenzano la prognosi materna per gli interventi ostetrici che si rendono necessari.

La prognosi fetale è più grave per l'elevata incidenza di malformazioni fetali associate, perché l'interruzione della gestazione si verifica in un'epoca spesso troppo precoce per la sopravvivenza del feto e perché l'↑↑ della pressione endouterina interferisce con la perfusione placentare.

Sono necessari controlli periodici ravvicinati; taluni utilizzano indometacina, ma con molta cautela, poiché può provocare la costrizione in utero del dotto di Botallo. Si può anche ricorrere all'amniocentesi evacuativa (che va fatta molto lentamente, 500-1000 ml all'ora).

Oligoidramnios e anidramnios

Volume a termine < 500 ml o indice amniotico < del percentile 6. Può essere primitivo (se è già deficiente fin dalle prime sett di gravidanza) o secondario (se dipende da una ↓↓ partendo da valori normali).

Cause (causano squilibrio tra produzione e riassorbimento):

- ipovolemia materna: ↓ irrorazione placentare e produzione di liquido
- uso di farmaci (soprattutto FANS, che ↓↓ la diuresi fetale)
- gravidanza protratta e sofferenza fetale: centralizzazione del circolo e ↓ della produzione di urina e di trasudato polmonare
- gestosi ed EPH: ipoperfusione utero-placentare e sofferenza fetale cronica
- IUGR
- malformazioni fetali (es. agenesia renale)
- rottura prematura delle membrane: soprattutto in un punto lontano dal polo inferiore, poiché consente lo scolo continuo di liquido con proseguimento della gravidanza per molte altre settimane

la sintomatologia consiste nel volume uterino < della norma: le pareti uterine sono addossate al feto e quindi i movimenti fetali attivi sono percepiti più intensamente, fino a provocare dolore.

Le ripercussioni sul feto consistono in varie deformazioni (torcicollo, piede torto, lussazione dell'anca, dismorfosi facciale) dovute alla compressione meccanica con ↓ della possibilità di movimenti attivi. La conseguenza più grave è però l'ipoplasia polmonare: il periodo più vulnerabile corrisponde alla fase

canalicolare dello sviluppo, in cui si forma la rete vasale; il meccanismo patogenetico consiste nella compressione del torace e impedimento dei movimenti fetali attivi, ma anche alla $\downarrow\downarrow$ della pressione endoamniotica, tale da favorire il flusso di liquido dall'interno all'esterno dei polmoni, e alla postura flessa assunta dal tronco, che \uparrow la pressione toraco-addominale.

Terapia: quando la causa dell'oligoidramnios è compatibile con la sopravvivenza del feto si adotta una condotta conservativa, eventualmente facendo numerose amniotomie transaddominali di soluzione salina, allo scopo di procrastinare il parto e consentire la maturazione polmonare.

Rottura intempestiva delle membrane

Condizione che interviene prima della completa o quasi dilatazione della bocca uterina durante il travaglio di parto; può essere spontanea o provocata (*amnioressi*), bassa (se avviene a livello del polo inferiore) o alta.

Le probabilità di sopravvivenza del feto sono quasi nulle quando la rottura avviene entro le 21 settimane, poi \uparrow progressivamente fino a essere simili a quelle a termine.

→È una condizione molto diffusa, interessa il 10% di tutte le gestanti ed è la principale causa di parto pretermine.

La rottura si verifica per la $\downarrow\downarrow$ localizzata della resistenza delle membrane, e convergenza di forze perpendicolari (pressione endoamniotica) e tangenziale (forza di strappamento).

Cause e fattori predisponenti:

- *infezioni vaginali e cervicali:* propagazione diretta dell'endotossina (che attiva la sintesi di collagenasi nel corion) o dell'infezione stessa (\uparrow delle citochine e delle PG, con medesima conseguenza)
- *stiramento delle membrane:* polioidramnios, gravidanza plurima
- fumo, deficit nutrizionali, coito in gravidanza: associazione speculativa, controversa

sintomatologia: perdita improvvisa di liquido chiaro dai genitali, seguita da scolo continuo e incostante percezione di contrazioni irregolari; tuttavia il liquido può raccogliersi all'interno della cavità uterina nelle rotture alte e non scolare all'esterno. Piccole formazioni di liquido tra amnios e corion possono causare uno stillicidio cronico parafisiologico (idrorrea delle gravide).

La diagnosi si fa osservando la perdita (esplorazione vaginale o amnioscopia dopo le 35 sett, esame con speculum prima per \downarrow la possibilità di infezioni ascendenti). È utile un prelievo di liquido per esame microbiologico.

Complicazioni: parto pretermine, infezioni, prolasso del funicolo, comparsa di deformazioni fetali, ipoplasia polmonare; soprattutto le pregresse infezioni endouterine sono all'origine della paralisi cerebrale infantile e di altri danni neurologici

Terapia: si prefigge di prolungare il più possibile la gravidanza, \downarrow i rischi fetali dell'oligoidramnios e proteggere madre e feto dalle infezioni.

- Monitoraggio degli indici di infezione materni: T.° corporea, FC, leucociti, proteina C reattiva
- Esami batteriologici sul fluido prelevato dal canale cervicale
- Monitoraggio fetale
- Somministrazione di antibiotici: uso controverso nelle pazienti asintomatiche, soprattutto se si prevede di espletare il parto entro le 24 h.
- Prevenzione della sindrome respiratoria: terapia cortisonica eventualmente affiancata alla tocolisi (nel caso di rottura precoce e *prematura*)

PATOLOGIE DEL PARTO

Comprende 2 ordini di condizioni:

1. **distocie:** alterazione della normale dinamica e meccanica del parto, dovuta all'anomale di interazione tra i 3 fattori del parto:
corpo mobile

canale del parto (osseo e molle)
forza

2. complicazioni di carattere locale o generale

DISTOCIE DEL CANALE OSSEO

Sono provocate da un complesso di alterazioni del bacino note come stenosi (o viziature) pelviche, in cui sono presenti alterazioni della forma, del volume o di entrambi.

Le gravi anomalie ossee sono oggi di raro riscontro, tuttavia è in ↑↑ nella popolazione europea del fenotipo longilineo, con bacino di tipo androide: ciò, unitamente all'↑ del peso alla nascita, può provocare quantomento distocie della forza, se non proprio del canale.

La cause comprendono anomalie congenite di origine genetica (acondroplasia), per alterazione dello sviluppo in età infantile (rachitismo, malattie delle articolazioni coxo-femorale e sacro-iliache), per cause acquisite in età adulta (fratture, tumori, esostosi, osteomalacia).

Per questo è essenziale indagare all'anamnesi sulla presenza di queste condizioni predisponenti e sull'andamento dei parti corrispondenti; la misura dell'altezza costituisce una stima, sia pur approssimativa delle dimensioni del canale: se essa è < 1,45 → il bacino è molto probabilmente impervio.

→ Il dato più importante è comunque la **lunghezza della coniugata diagonale**, misurata con l'esplorazione vaginale, da cui si calcola la coniugata vera o ostetrica.

Quando la valutazione è fatta durante il travaglio di parto è importante sempre effettuare una *valutazione della proporzione feto-pelvica*, perché il concetto di stenosi è sempre relativo in rapporto alla possibilità di determinare distocia.

Quando la presentazione è di vertice conta solo il rapporto cefalo-pelvico e la possibilità di riduzione diretta e indiretta valutabile all'inizio del travaglio.

Invece quando la presentazione non è di vertice, la presenza di una viziatura pelvica anche modesta è indicazione sufficiente a eseguire un cesareo: infatti nelle presentazioni podaliche la testa, essendo la parte meno comprimibile, può rimanere incastrata nel bacino e si dovrebbe ricorrere alla craniotomia.

Nella presentazione di vertice, la proporzione feto-pelvica è valutata clinicamente con la IV manovra di Leopold: se con tale manovra si apprezza uno scalino dovuto alla parte presentata che deborda dalla sinfisi pubica significa che c'è una sproporzione.

Si può ricorrere anche alla pelvimetria.

Conseguenze cliniche del bacino viziato

In gravidanza, specie se sussiste una retroversoflessione e il promontorio del sacro è molto pronunciato, si può avere l'incarceramento dell'utero gravido.

→ Durante il travaglio si verifica un **significativa > probabilità di**: presentazioni anomale, prolasso del funicolo, rottura prematura delle membrane (per ritardato impegno della parte presentata), anomalie della contrattilità uterina (per affaticamento del miometrio) e della dilatazione cervicale (secondaria alla cessazione di contrazioni valide e al mancato impegno della parte presentata), lesioni craniche e comparsa di un voluminoso tumore da parto, > durata del travaglio con sofferenza fetale, uteroressi.

Terapia

Di fronte a una stenosi pelvica le possibilità ostetriche sono:

1. cesareo elettivo al termine della gravidanza
2. travaglio di prova

il travaglio di prova non è ben definito nei suoi limiti e nelle sue caratteristiche: consiste nel far procedere il travaglio fino a quando risultino sufficienti elementi per giudicare se il parto per via vaginale ha caratteristiche accettabili; è ammissibile solo nelle forme di minima sproporzione feto-pelvica dello stretto superiore, con il rispetto di altre condizioni permettenti come la presentazione di vertice, l'assenza di altre anomalie di qualsiasi rilievo, l'età materna < 35 anni, possibilità di un monitoraggio assiduo.

→ in presenza di una viziatura anche solo sospetta dello stretto medio o inferiore si deve ricorrere senza indugio al cesareo, perché poi a espulsione avviata il neonato può uncinarsi e non si può né estrarlo né rimmetterlo dentro!!!

DISTOCIE DEL CANALE MOLLE

A livello del **corpo uterino** la causa più comune sono i fibromi: i fibromi previ sono quelli localizzati tra la parte presentata e l'ingresso pelvico e ostacolano meccanicamente la progressione del feto. Tuttavia anche i fibromi del corpo uterino possono influire determinando presentazioni anomale e impedendo una valida contrattilità.

A livello del **collo uterino** vi possono essere anomalie di sviluppo o, più comunemente acquisite, che comprendono:

- rigidità costituzionale (quando all'ipoplasia si sommano i fenomeni di sclerosi dovuti all'età – tipica della nullipara attempata)
- rigidità cicatriziale: esito di conizzazione, cervicite cronica ecc...
- rigidità tumorale: fibromi o tumori maligni

nella > parte dei casi il travaglio è solo rallentato ma non impedito, mentre altre volte la dilatazione cervicale non inizia nemmeno (se dopo 6-7 h la dilatazione non progredisce nemmeno con una valida dinamica uterina → cesareo).

a livello della vagina, vulva e perineo si possono avere malformazioni, setti, cisti, stenosi cicatriziali, neoformazioni o stenosi e rigidità congenite

DISTOCIE DELLA FORZA

Comprende anomalie a carico di 3 eventi:

1. **dilatazione cervicale**
2. **contrattilità uterina**
3. **forze ausiliarie**

ANOMALIE FUNZIONALI DELLA DILATAZIONE CERVICALE

Come altrove ricordato, nel travaglio normale la curva della dilatazione cervicale rapportata al tempo ha un andamento sigmoide, con una fase di accelerazione e una di decelerazione. L'andamento è simile nelle nullipare e nelle multipare, solo che nelle prime i tempi sono molto più dilatati

Fase latente prolungata

Quando dura + di 14 h nella uni-pluripara e + di 20 nella nullipara, a partire dall'inizio del travaglio. Talvolta è possibile solo retrospettivamente distinguerla dal falso travaglio di parto, in cui le contrazioni dolorose dopo un po' cessano; per questo è essenziale adottare criteri univoci per l'inizio del travaglio di parto, che sono:

- constatazione di contrazioni uterine dolorose ritmiche
- dilatazione orificio esterno di almeno 1 cm (nella nullipara)
- appianamento completo del collo
- marcamento ("primo segno" – espulsione del tappo di muco)
- rottura spontanea delle membrane

nell'eziopatogenesi si include soprattutto la *sproporzione feto-pelvica*; in passato si attribuiva importanza anche alla somministrazione precoce di anaglesici, sedativi e anestesia loco-regionale.

Se le membrane sono integre si somministra un sedativo e si fa riposare la gestante fino alla ricomparsa di contrazioni uterine efficaci.

Quando le membrane si sono rotte, se il parto non avviene entro 24 h si ricorre alla tocostimolazione con ossitocina e, se non ha effetto, al cesareo.

Fase attiva rallentata

Molto più frequente nelle nullipare, può seguire una fase latente prolungata (tant'è che i fattori predisponenti sono gli stessi) e sfociare nella metà dei casi in un arresto secondario della dilatazione.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

È necessario procedere alla rivalutazione minuziosa dei rapporti feto-pelvici e procedere al cesareo se c'è una palese sproporzione o segni di sofferenza fetale.

Arresto secondario della dilatazione

Interruzione dopo la fase attiva, ma prima del raggiungimento della dilatazione completa. Anche qui le cause sono fondamentalmente le stesse e gli eventi possono susseguirsi l'uno con l'altro. Solo dopo aver rivalutato la proporzione feto-pelvica si può praticare l'amnioressi nel tentativo di favorire l'impegno sfruttare l'azione meccanica della parte presentata e alla stimolazione ossitocinica se le contrazioni sono ipovalide. Se la dilatazione non procede di almeno 1 cm in 1-2 h → cesareo.

Decelerazione prolungata

Il motivo principale è il ritardo dell'impegno e della progressione della parte presentata, così che manca la sua azione meccanica di cuneo, oppure la messa in atto di sforzi espulsivi intempestivi prima della completa dilatazione della bocca, con conseguente incarceramento dei suoi bordi tra la parte presentata e il bacino, con formazione di edema che ostacola la dilatazione.

La condotta ostetrica è simile che per i casi precedenti

→ Parto precipitoso: soprattutto nelle multipare cui sono stati somministrati potenti analgesici, con feto piccolo e contrazioni molto valide e in cui la dilatazione cervicale è > 5 cm/h.

ANOMALIE DELLA CONTRAZIONE UTERINA

Una contrazione normale valida deve interessare tutto il miometrio in modo armonico e deve presentare i 3 gradienti fisiologici (di propagazione, intensità e durata) in direzione cranio-caudale. Tutte le anomalie si diagnosticano bene con l'esame clinico (palpazione), con la tocodinamometria e meglio ancora con la tocografia.

Ipocinesia

Contrazioni deboli e intervallate da pause prolungate, può essere primitiva o secondaria (se insorge dopo un periodo di contrazioni valide). La pressione endoamniotica generata (di solito < 30 mmHg) è insufficiente a determinare l'evoluzione della dilatazione cervicale. Anche questa condizione è più frequente nelle nullipare. Può essere la causa di tutte le condizioni sopraelencate, a seconda del momento in cui sopravviene.

Cause:

- dosi eccessive di sedativi
- esaurimento funzionale del miometrio (ipocinesia secondaria, in corso di ostacolo meccanico)
- iperproduzione endogena di catecolamine (madri ansiose)

si tratta con ossitocina in infusione EV e applicazione della ventosa ostetrica, quando l'espulsione è già iniziata.

Ipercinesia

Contrazioni più vigorose, frequenti e prolungate del normale (con p. endoamniotica di picco > 80 mmHg, pur con tono basale normale).

Per lo più è secondaria a ostacolo meccanico all'impegno e alla progressione: in tal caso all'ipercinesia subentra una condizione di ipocinesia da stress funzionale o peggio la rottura dell'utero in condizioni predisponenti (elevata multiparità, cicatrici post-isterotomiche). E' frequente come conseguenza la rottura precoce delle membrane e, quando è elevato anche anche il tono basale, sofferenza fetale da ↓↓ perfusione placentare. Se vi è la fondata convinzione che il parto sia possibile per via vaginale si possono dare analgesici e tocolitici, altrimenti cesareo.

Discinesie

Incoordinata azione contrattile per interferenza tra lo stimolo generato nei 2 angoli tubarici e contrazioni zonali; oltre alla solita sproporzione feto-pelvica, le cause possono essere:

- *difetti dello sviluppo uterino*: anomalie di fusione dei dotti di Muller
- *fattori dismetabolici*: ipoglicemia, acidosi, disidratazione

- *fattori neuropsichici*: ansia e reazione antalgica eccessive
- *nulliparità*

il travaglio del parto è prolungato: anche nelle pause permane una certa dolenzia di fondo, espressione di una p. basale endouterina ↑↑, pericolosa perché può determinare sofferenza fetale.

È necessario riconoscere e rimuovere la causa di base e se le condizioni fetali sono buone si adoperano mezzi farmacologici (sedativi + analgesici, eventualmente blocco epidurale, seguiti da ossitocina).

Spasmo uterino zonale

Tipo di discinesia molto raro, che consiste in contratture segmentarie, di tipo anulare o semi-anulare, che provoca arresto meccanico della progressione del feto; di solito si localizza al confine tra corpo e segmento inferiore: il corpo è ipercinetico e ben palpabile, il segmento inferiore, separato da una linea longitudinale, è ipocinetico. Solo se non vi è sofferenza fetale si usa la tocolisi.

Tetania uterina

Forma di ipercinesia per lo più globale, molto grave, in cui le pause sono virtualmente assenti. Le principali cause sono:

- *distocie meccaniche*: ipercinesia seguita da tetania, anziché da ipocinesia; può preludere alla rottura dell'utero
- *distacco intempestivo di placenta*
- *iperdosaggio di ossitocina*: correggibile con tocolitici

la gestante accusa un dolore continuo, molto intenso in sede lombo-sacrale.

È necessario espletare il parto con la massima urgenza perché coesiste sempre una sofferenza fetale molto grave.

Anomalie delle forze ausiliari

La presenza di anomalie che rendono meno efficace il torchio addominale non compromette l'espletamento del parto ma ↑ la durata del travaglio e la possibilità di complicazioni. Generalmente si ha per esaurimento fisico, ansia, paura o rifiuto volontario, anomalie anatomiche della parete addominale (distasi dei muscoli retti, ernie ecc...). Può rendersi necessaria l'ossitocina e la ventosa ostetrica.

DISTOCIE FETALI

Dette anche "del corpo mobile", possono dipendere da:

- *abnorme sviluppo del feto (di tutto o di una parte)*
- *anomala situazione (obliqua o trasversa – presentazione di spalla)*
- *anomala presentazione (cefalica deflessa, podalica)*
- *procidenza di piccole parti*
- *impegno simultaneo di grosse parti di feti gemelli*

in più vanno considerate a parte le cosiddette **distocie annessiali**, che possono riguardare:

- placenta (*placenta previa, distacco intempestivo*)
- funicolo (*procidenza, brevità assoluta*)
- membrane amniocoriali (*aderenza patologica delle membrane per fenomeni flogistici, rottura intempestiva o ritardata*)

Distocie da abnorme sviluppo del feto

Globale

Comprende una serie di condizioni, la + importante delle quali è la macrosomia, ma anche l'anasarca (idropo) fetale e l'enfisema sottocutaneo generalizzato. Della macrosomia si è già parlato...

L'idropo può essere determinato dalla malattia emolitica da isoimmunizzazione materno-fetale, fetopatie infettive (→soprattutto da Parvovirus B19), agenesia del dotto toracico.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

L'enfisema generalizzato è quasi sempre causato da un'infezione endoamniotica da germi produttori di gas (ovviamente il feto è morto in questo caso).

In questi due casi il parto può essere espletato per via vaginale, perché le parti molli sono comprimibili, mentre nel primo caso è indicato il cesareo.

Parziale

L'idrocefalia fetale, ben diagnosticabile in gravidanza, è associata frequentemente a presentazioni podaliche, perché l'estremo cefalico trova più facile alloggiamento nel fondo uterino. I tumori del collo e del mediastino causano distocia anche nelle presentazioni cefaliche perché impediscono la flessione della testa o perché sono tali da determinare un ostacolo meccanico.

Idrotorace, ascite, accumulo di urina in vescica, è possibile talvolta fare una puntura evacuativa se il parto è già iniziato. Altrimenti →→Cesareo!

Anomalie della presentazione cefalica

Consistono nell'anomalo atteggiamento di deflessione della testa sul tronco, in modo che il diametro cefalico che si confronta con l'area di ingresso pelvico non è quello più vantaggioso (sottooccipito-bregmatico). Ciò comporta una differenza importante solo in relazione all'impegno, progressione e disimpegno della testa.

Nella **presentazione di bregma** all'esplorazione vaginale l'indice è rappresentato dalla grande fontanella (o bregma appunto); data la > lunghezza dei diametri fetali, la progressione è solo rallentata ma i movimenti fetali di disimpegno sono correttamente eseguiti nella giusta sequenza (anche perché una delle cause di questa presentazione è il ridotto sviluppo uterino). Si può accelerare il parto con ossitocina e ventosa ostetrica.

Nella **presentazione di fronte**, le testa assume una deflessione ancora più marcata, con indice dato dalla radice del naso: se si lascia procedere il travaglio, al momento dell'impegno si presenta il diametro cefalico più sfavorevole (mentoniero-sopraoccipitale), per cui il parto è tecnicamente impossibile, a meno che non possa variare la presentazione o il feto sia molto piccolo. Si hanno notevoli modificazioni plastiche del cranio e l'apertura della bocca, per ↓ il diametro massimo. Salvo i casi con feto molto piccolo occorre fare il cesareo.

Nella **presentazione di faccia** la testa assume il grado massimo di estensione, e l'occipite prende contatto col dorso. Indice di presentazione è il mento. L'impegno avviene mediante il confronto del diametro mento-bregmatico con quelli dello stretto superiore della pelvi: il feto ↑ l'iperestensione della testa per sostituire tale diametro con quello mento-frontale. Nello scavo pelvico il mento deve ruotare in avanti e la testa inizia un movimento di flessione in avanti: se ruota indietro si verifica l'arresto del parto.

Tutte queste presentazioni si diagnosticano con la palpazione ma soprattutto con l'esplorazione vaginale e con l'ecografia.

→Si deve tenere presente che nei lievi casi di sproporzione feto-pelvica, anche in caso di presentazione classica di vertice può verificarsi l'arresto dell'espulsione della testa per *distocia delle spalle*: in tal caso, dopo aver liberato le vie respiratorie del feto dal muco, occorre esercitare una pressione in sede sovrapubica per far scivolare la spalla anteriore sotto la sinfisi pubica. La manovra deve essere molto tempestiva, poiché *il tempo utile per intervenire è di 5-10'*, senza contare che il feto può morire improvvisamente per riflessi vagali derivanti dalla sollecitazione sui grossi vasi del collo.

Nelle donne pre-cesarizzate, può essere un segno di allarme per discesa o rottura dell'utero a livello della cicatrice isterotomica.

Presentazione podalica

Pur essendo conservata la normale situazione longitudinale, la testa si trova accolta nel fondo e il podice nel segmento inferiore. Si dice completa quando si presentano le natiche e i piedi, poiché le gambe e le cosce sono completamente flesse. Si dicono incomplete tutte le altre forme, dovute ad anomalo atteggiamento del feto, distinte in diverse varietà (natiche, ginocchia, piedi, miste); a parte la varietà natiche, tutte le altre sono la conseguenza della modificazione di una presentazione podalica completa.

Tra i fattori eziologici il più importante è la **prematrità**. Seguono lo IUGR, idrocefalo, viziature pelviche, malformazioni uterine.

Il diametro che si impegna è quello bitrocanterico che viene orientato secondo gli assi favorevoli del bacino grazie alla rotazione del feto. Quando comincia il disimpegno l'anca anteriore si fissa sotto alla sinfisi pubica e il tronco effettua una deflessione laterale. È importante che chi assiste al parto tiri leggermente il funicolo prima che la testa si impegni nello stretto superiore, altrimenti può venire stirato e rotto.

Il parto per podice comprende 3 fasi distinte, ciascuna caratterizzata dal movimento di rotazione e controrotazione che i tre segmenti del corpo fetale (podice, spalla e testa) devono compiere per orientare il loro diametro nella direzione più favorevole.

La spalla viene disimpegnata con meccanismo simile (uncinamento al di sotto della sinfisi pubica della spalla anteriore e flessione laterale del tronco e del collo).

Detto così è molto semplice, in realtà spesso qualcosa va storto: l'evenienza più comune è che uno o entrambi gli arti si spostino in alto accanto alla testa (innalzamento) o posteriormente (sbarramento). Un'altra possibilità è che la testa non mantenga la flessione e il mento può rimanere uncinato al di sopra del contorno dell'ingresso perlvico.

La **diagnosi** di presentazione podalica è sospettata clinicamente e confermata con l'ecografia: con l'esplorazione vaginale è possibile anche stabilire la procidenza di piccole parti.

Per consuetudine il parto vaginale podalico è consigliato solo nelle uni-pluripare in cui non esista sproporzionamento fetto-pelvica: in tutti gli altri casi è preferibile ricorrere al cesareo in elezione. A fronte dell'elevato n.° di cesarei effettuato per questo motivo e considerando la morbilità materna e fetale (lesione del plesso brachiale) di questa procedura, alcuni consigliano la **versione podo-cefalica ecoguidata**, innocua eventualmente associata ad amnioinfusione (perché l'oligoidramnios ostacola il movimento del feto).

Situazione trasversa: presentazione di spalla

L'asse > del feto forma con l'asse longitudinale del corpo uterino un angolo retto. Quando inizia il travaglio la regione del tronco fetale si confronta con lo stretto superiore della pelvi e, sotto la spinta delle contrazioni una spalla fetale si incunea nella pelvi.

All'esplorazione vaginale lo scavo pelvico appare normalmente vuoto e quando inizia l'impegno della spalla è possibile palpare l'acromion.

→il parto vaginale è impossibile! Se anzi si lascia proseguire il travaglio, la spalla s'incunea e il braccio diventa procidente, con probabile morte del feto e rottura dell'utero.

MALATTIE FAVORITE DALLA GRAVIDANZA O CHE AGGRAVANO LA GRAVIDANZA

MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Cardiache Congenite

Si tratta in questo paragrafo il rapporto fra gravidanza e malattia cardiaca preesistente nella donna. Nello 0,5-1% delle gravidanze la madre ha una patologia congenita: le forme più frequenti nell'età adulta (e quindi nella gravidanza) sono:

- DIA
- Botallo
- Stenosi aortica (istmica e valvolare)

Le DIV e la Fallot difficilmente si vedono nella donna adulta.

Si usa distinguere le pazienti in classi in base alla sintomatologia, e per ogni classe il trattamento e la possibilità di complicazioni sono diverse:

CLASSE	SINTOMI	PROGNOSI DELLA GRAVIDANZA
I	Nessun disturbo alla normale attività fisica	Eccellente (nessun trattamento)
II	Lievi disturbi e lieve IC alla normale attività fisica	Buona (nessun trattamento)
III	Disturbi e ICC all'attività fisica leggera (compenso al limite)	Maggiore insorgenza di complicanze
IV	Scompenso cardiaco	Mortalità elevata

Cardiache acquisite

Sono le valvulopatie (stenosi mitralica in primis, ma anche le altre) e la cardiomiopatia post partum.

→ La **stenosi mitralica** si vede spesso in gravidanza e il suo decorso è peggiorato dallo stato gravidico che influenza negativamente le modificazioni emodinamiche della patologia (ostacolo al riempimento ventricolare sinistro e reflusso nell'atrio sinistro, con ipertensione polmonare postcapillare). In gravidanza questo si aggrava perché si hanno:

- **Tachicardia**: abbrevia la diastole e riduce il tempo per il passaggio del sangue nella valvola
- **Ipervolemia e aumento di gittata**: aumentano la pressione nell'atrio SX e nel letto polmonare
- **Ipoalbuminemia**: favorisce l'edema polmonare anche a basse pressioni
- **Aumentata insorgenza di aritmie atriali**

L'edema polmonare soprattutto è frequente e il rischio aumenta con il progredire della gestazione. Immediatamente dopo il parto, nel primo puerperio, si ha anche un aumento del RV (l'utero cessa di comprimere le vene cave) che aggrava i sintomi.

Complessivamente:

- *Stenosi grave di lunga durata: mortalità 25% in gravidanza*
- *Rischio di ICC: 8%*
- *Aritmia atriale: 6%*
- *Tromboembolismi: 1-2%*

→ La **cardiopatía post partum** è rara (1/1500-4000) e consiste in una triade:

- ICC nel periodo fra l'ultimo mese di gravidanza e il 5° mese di puerperio.
- Assenza di ogni causa di insufficienza miocardica
- Assenza di ogni malattia cardiaca preesistente

E' un pratica una forma idiopatica di cardiopatía post-partum, associata nel 15-30% dei casi alla preeclampsia.

Esordisce come **insufficienza congestizia biventricolare**, e tende a ripetersi nelle gravidanze successive. Periodo elettivo: primo trimestre del puerperio

→ Il **prolasso della mitrale** è frequente (6-10% delle donne fertili) ma ben tollerato e non provoca mortalità.

La presenza di una delle cardiopatie descritte può portare diversi problemi:

- Aumento del rischio di aborto
- Ritardo di crescita del feto
- Minaccia di parto prematuro
- Ipossia neonatale
- Aumento della mortalità perinatale da ipossia in gravidanza (in genere nelle donne con sintomi di classe III e IV)

Il **trattamento** della paziente cardiopatica in gravidanza mira alla prevenzione delle complicanze (aritmie, embolie, scompenso). Il riposo a letto è indicato in tutte le classi sintomatologiche (2-4 ore di decubito diurno), assieme ai diuretici e la riduzione di sodio.

Va inoltre corretta l'anemia e le infezioni anche asintomatiche (figuriamoci poi le endocarditi!)

Durante il parto (che può essere indifferentemente cesareo o naturale) è necessario:

- Trattare tempestivamente eventuali eclampsie
- Anestesia epidurale (riduce il lavoro del cuore del 20%), eccetto nel caso di shunt perché può ridurre la perfusione polmonare
- Trattamento delle emorragie massive (prevenire l'ipovolemia)

Nel puerperio (specie primi 15 giorni) i rischi delle complicazioni delle cardiopatie tendono ad aumentare, e quindi si deve:

- Monitorare le funzioni vitali
- Profilassi antibiotica e antitrombotica
- Mobilizzazione e uso di calze elasto-compressive

Nelle pazienti gravi è controindicato anche l'allattamento, ma non va impedita la monta latte con ormoni (rischio di trombosi).

Iperensione cronica materna

Valori pressori uguali o superiori a 170/90 mmHg presenti almeno dalle prime venti settimane di gestazione, e che persistono dopo il 42° giorno di puerperio sono definiti ipertensione cronica.

Gli effetti sul feto sono:

- Ritardata crescita (15% dei casi)
- Morte intrauterina soprattutto presso il termine
- Distacco di placenta (11% dei casi)
- Sofferenza fetale intra-partum

Frequentemente si sviluppa preeclampsia sovrapposta che aggrava il quadro.

Attendere il travaglio spontaneo fa aumentare il rischio di morte del feto, quindi si usa indurlo quando il feto raggiunge la maturità polmonare.

Malattie delle vene

- **Vene varicose:** compaiono molto spesso in gravidanza per via degli effetti ormonali che riducono il tono della parete venosa (e quindi rendono le valvole insufficienti), per la compressione meccanica dell'utero sulla cava, per l'ipovolemia. Le manifestazioni si riducono e scompaiono dopo il parto, e in genere non richiedono un trattamento specifico se non il riposo a letto durante il giorno, l'uso di calze elastiche, letto inclinato, e altre comuni misure igieniche.
- **Tromboflebite superficiale:** 1/600 gravide, 1/100 puerpere. Si risolve spontaneamente in 1-2 settimane e non richiede l'uso di anticoagulanti

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

- **Tromboflebite profonda:** questa è invece un problema serio. Si ha quasi sempre dopo il parto (contrariamente al comune sentire), nel puerperio precoce, con rischio 5-6 volte maggiore rispetto alle non gravide. Richiede il trattamento anticoagulante (eparina, non orali).
- **Embolia polmonare:** complicanza della TVP, mortalità 1-2 casi ogni 100000 gravidanze. La gravidanza aumenta di 6 volte il rischio di EP. Si sviluppa nell'80% dei casi nei primi giorni dopo il parto, e nella grande maggioranza si tratta di embolia non massiva. Va trattata con eparina perché nel 50% dei non trattati si ha recidiva

MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO

Asma

Unica BPCO significativamente presente in gravidanza (0,4-1,4%). Soltanto nelle forme medie e gravi, però, si ha un aggravamento della malattia.

Nel feto si ha spesso:

- Tendenza al parto prematuro
- Basso peso alla nascita
- Aumento mortalità perinatale

L'attacco acuto in gravidanza va trattato intensivamente per ridurre l'ipossia fetale e soprattutto l'alcalosi materna: l'asma infatti aumenta l'escrezione di CO₂ per l'iperventilazione e questo provoca una marcata riduzione del flusso uterino (ipossia fetale anche in presenza di normali valori di O₂ nel sangue materno).

TBC

L'evoluzione della malattia non sembra alterata dalla gravidanza. Il neonato figlio di madre affetta ha poca possibilità di contagio, ma se l'infezione si verifica c'è il 50% di possibilità di morte entro il primo anno di vita.

Possiamo avere un contagio ematico che provoca una sindrome miliare, e uno da ingestione di liquido amniotico infetto che provoca una forma polmonare o gastrointestinale.

Dopo la nascita si può invece avere contagio per l'allattamento, e questo va evitato.

MALATTIE URINARIE

UTI

Le infezioni urinarie si hanno nel 10-15% delle gravidanze. E. Coli, Klebsiella e Proteus i patogeni più comuni.

- **Batteriuria asintomatica:** (oltre 100000 batteri/mm³) 5-6% dei casi. Si ritiene che non aumenti i rischi di per sé, ma nel 25-30% dei casi porterà ad una pielonefrite successiva e quindi va sempre cercata nella gravida e immediatamente trattata
- **Cistite e pielonefrite acuta:** cistite 2%, pielonefrite 1-2,5% delle gravidanze. La cistite non dà grandi problemi finché non si complica in pielonefrite. Questa, invece, induce parto prematuro e, specialmente in gravidanza, provoca riduzione del filtrato glomerulare. La paziente con pielonefrite deve essere ospedalizzata per la elevata frequenza di shock settico. Frequenti le recidive nel corso della gravidanza
- **Pielonefrite della puerpera:** fine della prima settimana di puerperio, manifesta una evoluzione di una infezione asintomatica in gravidanza. Fattori favorevoli sono l'atonìa vescicale nei primi giorni dopo il parto, l'edema del collo vescicale e dell'uretra che si verificano per il trauma

Calcolosi renale

Rara (0,05-0,3%). L'unico evento negativo che provoca è l'aumento di UTI

Malattie renali croniche

La gravidanza non aumenta il rischio di nefropatia.

La presenza di nefropatie, specialmente croniche, peggiora invece di molto la prognosi fetale (mortalità 7%), specie se si sovrappone preeclampsia (mortalità 45%).

Un filtrato sotto al 25% della norma e una creatininemia superiore a 4 mg/dl sono controindicazioni alla gravidanza.

Insufficienza renale acuta

A differenza delle forme croniche, numerosi eventi connessi alla gravidanza possono provocare IRA:

- Eclampsia e preeclampsia
- CID
- Emorragia del puerperio
- Embolia da liquido amniotico
- Pielonefrite cronica
- Disidratazione da vomito

In una paziente con IRA l'insorgenza di parto prematuro è altissima (75%)

Nel puerperio, infine, si può avere la **sindrome uremico-emolitica**, caratterizzata da insorgenza senza preavviso nel periodo di tempo 1-12 settimane dopo il parto. L'eziologia è sconosciuta.

MALATTIE EMATOLOGICHE

Anemia

Non vi sono forme specifiche della gravidanza, ma le anemie sono frequenti, soprattutto alcuni tipi.

- **Anemia sideropenica:** più frequente di tutte (75% delle anemie in gravidanza). Il feto ha fame e succhia ferro come un calamita. Tutte le gravide hanno bisogno di 3,5 g di ferro al giorno, di più di quanto viene ingerito con una dieta normale. E' quindi importante somministrare a tutte le gravide, non anemiche, 300 mg di solfato ferroso al giorno, di più nelle anemiche (nei casi gravi anche terapia EV). Si aggiunge anche 1mg al giorno di acido folico. Nel feto gli effetti non sono importanti perché il trasporto di ferro è contro gradiente nella placenta, ma la madre può essere molto debilitata.
- **Anemia megaloblastica:** 1-5% delle gravidanze (10% delle anemie in gravidanza). E' praticamente sempre dovuta a carenza di B12 o di folato, o di entrambi. A differenza delle forme sideropeniche, possono esserci complicazioni per il feto (distacco di placenta, malformazioni, idramnios)
- **Talassemie ed emoglobinopatie della madre:** nelle talassemie ci sono poche complicazioni in gravidanza, mentre l'anemia falciforme può provocare una mortalità perinatale anche elevata (40% nelle forme gravi).

Malattie delle piastrine, leucociti e coagulazione

- **Porpora trombocitopenica idiopatica:** non è influenzata dalla gravidanza, ma provoca aumento del rischio di aborto e di mortalità perinatale per il feto, e di emorragia per la madre
- **HELLP:** emolisi, movimento degli enzimi epatici e piastrinopenia costituiscono questa sindrome che può accompagnarsi alla eclampsia.
- **Leucemia acuta:** la gravidanza non la influenza, mentre la LA è una grave minaccia per la gravidanza. Se la paziente aderisce alla terapia, avremo però di solito un feto normale. Le leucemie croniche e i linfomi permettono la nascita di feti normali nell'80% dei casi, specie se in remissione
- **Turbe della coagulazione:** per la madre emofilica si hanno problemi di controllo delle emorragie del parto (superabili con una corretta terapia), per il bambino più che altro complicazioni a livello ombelicale nei giorni successivi alla nascita.

MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE

- **Ulcera:** la gravidanza migliora i sintomi nel 50% dei casi. Le complicanze sono minime
- **Colelitiasi e colecistite:** incidenza, sintomi e trattamento non subiscono variazioni, salvo il fatto che la litotrissia e la dissoluzione chimica dei calcoli possono avere effetti dannosi sul feto
- **Pancreatite:** nelle gravide con pancreatite è frequente parto prematuro (60% dei casi)
- **Appendicite:** non risulta influenzata dalla gravidanza. Tuttavia è pericolosa perché le modificazioni della gestazione rendono la diagnosi difficile. La perforazione e la peritonite provocano molto spesso aborto prematuro. Nel puerperio la peritonite non dà praticamente nessun segno, e la diagnosi di appendicite può essere *molto* difficile.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

- **Colite ulcerosa:** nella malattia inattiva l'incidenza di complicazioni è nulla. Nella forma attiva si ha parto prematuro, basso peso alla nascita, elevata natimortalità

MALATTIE EPATICHE

Epatiti

- **Epatite A:** nessun rischio di anomalie fetali, anche se l'infezione per via transplacentare è possibile. Può esservi associato un rischio di parto prematuro.
- **Epatite B:** la gravidanza non la influenza (a meno che il fegato non sia gravemente compromesso in precedenza). La malattia aumenta il rischio di parto prematuro. La trasmissione per via transplacentare al feto è possibile ma non frequente, per cui il rischio maggiore per il feto è il contagio per il cesareo, per l'allattamento e per la vicinanza con la madre sieropositiva. La trasmissione perinatale è elevata se la madre ha solo gli antigeni, ma non gli anticorpi. La prognosi della malattia nel neonato è molto più grave che nell'adulto, con 9% portatore cronico e 25% di evoluzione in cirrosi
- **Epatite C:** rischio molto elevato di trasmissione fetale, con prognosi grave per il neonato
- **Epatite E:** forma rara, a decorso benigno simile alla A. Per motivi non noti, però, in gravidanza la mortalità arriva al 20%.

Cirrosi e ipertensione portale

I rischi per il feto in presenza di queste patologie sono gravi, e soprattutto riguardano la possibilità di parto prematuro. Per la madre, si ha dal 20 al 70% dei casi la rottura delle varici, che hanno una tendenza al sanguinamento maggiore in gravidanza (seconda metà e primo puerperio) rispetto alla donna con cirrosi non gravida.

Colestasi intraepatica nella gravidanza

Detta anche "ittero gravidico ricorrente", è la malattia epatica specifica per la gravidanza più frequente.

È probabilmente ereditaria (AD a penetranza variabile), ed è caratterizzata da colestasi intraepatica senza significativa compromissione della funzionalità del fegato.

La stasi dei sali biliari provoca prurito (mani, pianta dei piedi e tronco), esacerbato dal sonno. Insorge tipicamente nel terzo trimestre.

Il laboratorio evidenzia solo un aumento da 50 a 100 volte degli acidi biliari del siero e solo nel 20% un concomitante movimento della bilirubina coniugata (diretta).

In queste pazienti non ci sono rischi, mentre il feto subisce rischio di prematurità e a volte anche di morte intrauterina.

I sintomi si attenuano in genere nei primi giorni dopo il parto, a volte più tardi.

La condizione si verifica nelle gravidanze successive e costituisce una controindicazione all'uso di contraccettivi orali.

Atrofia gialla acuta della gravidanza

Rara e grave complicazione, del terzo trimestre, ad eziologia sconosciuta (1/10000-15000). Ha lo stesso periodo di comparsa della preeclampsia con cui va in diagnosi differenziale perché associata ad ipertensione, edemi e proteinuria.

È caratterizzata da steatosi degli epatociti centrolobulari, senza necrosi né flogosi (da cui il nome gialla). In oltre il 70% dei casi si ha la morte della donna e del feto. Unico trattamento elettivo prima dell'insorgenza del coma epatico è il cesareo terapeutico.

Epatopatia dell'eclampsia

Nell'eclampsia e preeclampsia il fegato può essere gravemente compromesso, per via della trombosi nei sinusoidi portalari e della necrosi delle aree periportalari.

Se vi è collasso cardiocircolatorio, si possono avere anche aree di necrosi centrolobulare.

MALATTIE ENDOCRINE

Ipofisi

- **Sindrome di Sheehan:** necrosi ipofisaria dopo il parto, di solito indotta da sequele di emorragie ostetriche. E' la causa più frequente di panipopituitarismo nella donna. Ogni parto con importante perdita ematica deve essere in seguito valutato per la possibilità di questo evento.
- **Diabete insipido:** almeno la metà delle gravide ha un peggioramento della malattia (probabilmente perché il progesterone ha una attività opposta all'ADH).

Tiroide

- **Ipotiroidismo:** raramente in gravidanza (tende a dare sterilità). Se presente può provocare aborti o morti intrauterine con meccanismo sconosciuto. Non si hanno relazioni con la funzione tiroidea del feto. Nella donna in trattamento la situazione è normale, ma si deve a volte aumentare la dose di tiroxina per via dell'incremento in gravidanza delle TBG.
- **Tiroidite autoimmune sintomatica:** può insorgere in maniera transitoria nel primo mese di puerperio, come ipotiroidismo che si risolve spontaneamente
- **Iperitiroidismo:** raro in gravidanza (anche questo provoca sterilità). Non peggiora con la gestazione (a volte addirittura si ha una remissione) e a meno che non sia grave non provoca complicazioni. Il feto può risentire, nelle forme autoimmuni di ipertiroidismo con anticorpi stimolanti, di un transitorio ipertiroidismo alla nascita. I farmaci per l'ipertiroidismo passano la placenta e possono provocare un gozzo fetale, o addirittura ipotiroidismo fetale o ritardo mentale. La morte del feto è frequente nelle crisi tireotossiche della madre.

Paratiroidi

- **Ipoparatiroidismo:** ipocalcemia, ipofosfaturia e iperfosfatemia. L'ipocalcemia si trasmette al neonato che può avere tetania, convulsioni e arresto cardiaco, che rispondono prontamente alla somministrazione di gluconato di calcio, utile anche durante il parto
- **Iperparatiroidismo:** aumento di incidenza di aborti, morti endouterine, ritardo di crescita, morte neonatale. Nel neonato nel 50% dei casi si ha tetania.

Surrene

- **Iposurrenalismo:** se la malattia è ben controllata non da problemi particolari né alla madre né al feto
- **Ipersurrenalismo:** rara (paziente sterile). Maggior frequenza di aborto, parto prematuro e natimortalità.
- **Feocromocitoma:** molto grave in corso di gravidanza; le crisi ipertensive possono portare la madre alla morte in una percentuale altissima di casi, nonostante l'aborto terapeutico e le misure farmacologiche. E' indicata la rimozione chirurgica durante la gravidanza, e se il feto è vitale si salva anche lui con cesareo intraoperatorio. Il parto vaginale è controindicato per via delle catecolamine che vengono liberate.

MALATTIE INFETTIVE

Frequenti e pericolose sia per la madre che per il feto.

Le vie di contaminazione del feto sono:

- Via ematogena, transplacentare
- Via ascendente (amniosite se le membrane amniotiche sono integre)

Fino al primo trimestre si parla di embriopatia infettiva, fetopatia in seguito, infezione connatale se avviene durante il parto, infezione neonatale dopo il parto.

HIV

Le alterazioni immunitarie nella madre vengono **significativamente accelerate** dalla gravidanza. Inoltre l'infezione del feto è frequentissima per via transplacentare, al momento del parto e successivamente con l'allattamento. Complessivamente si ha la trasmissione nel 30-40% dei casi: nel neonato infettato la sindrome da AIDS conclamato in genere si sviluppa entro i primi 2 anni.

Herpes simplex

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

Il maggior problema dell'herpes simplex è la possibilità di dare infezione nel neonato, che origina praticamente sempre al momento del parto in donne con infezione da HSV di tipo 2. L'infezione transplacentare si verifica se la madre subisce una infezione primaria nel corso della gravidanza, e di solito esita in aborto.

Il cesareo annulla il rischio; questo è dipendente anche dal tipo di infezione che la madre ha:

- Madre con infezione primaria al momento del parto → rischio neonatale 40-50%
- Madre con riattivazione al momento del parto → rischio neonatale 5-10%

Per cui le pazienti con anamnesi positiva per HSV2 ma senza lesioni attive possono partorire naturalmente; se ci sono vescicole nei genitali si fa il cesareo.

Nei neonati si fa diagnosi colturale, e se positivi anche quelli asintomatici devono essere trattati con aciclovir. Non è invece consigliato il trattamento della madre in gravidanza.

CMV

Causa più frequente di infezione in gravidanza, con esiti molto gravi. 1/3 dei contagiati presenta sintomi alla nascita, il resto sviluppa in seguito importanti alterazioni come sordità e deficit neurologici.

L'infezione del feto si può avere sia per riattivazione che per infezione primaria nella madre (quest'ultimo evento è molto più frequente, circa il 40% delle donne con infezione primaria in gravidanza trasmette il virus al figlio).

Il feto si infetta anche al parto, con l'allattamento, e in ogni fase della gravidanza: più precoce è l'infezione, maggiori sono le conseguenze.

E' quindi fondamentale distinguere una infezione congenita da quella perinatale; nel primo caso la coltura del sangue neonatale è positiva nei primi giorni, nel secondo caso è prima negativa e poi si positivizza dopo 6 settimane.

- **Infezione congenita:** malattia con grave compromissione multiorgano. Nei sopravvissuti, sequele tipo ritardo mentale, microcefalia, calcificazioni intracraniche, corioretinite (caratteristica)
- **Infezioni perinatale:** sintomatologia acuta minore con poche o nessuna sequela

Varicella e Zoster

La varicella è piuttosto frequente in gravidanza (1-7/10000), lo zoster raro.

La varicella in gravidanza decorre normalmente, ma se abbiamo un interessamento polmonare, **può essere fatale alla madre.**

Per il feto, il rischio di infezione transplacentare è minimizzato dalla IgG materne che lo proteggono; nel caso (5%) di infezione fetale, comunque, le conseguenze sono alterazioni oculari, cutanee e neurologiche.

Il vero rischio si ha invece nella condizione in cui la madre prenda il virus negli *ultimi giorni* prima del parto: il bambino nasce dunque durante la fase di viremia e prima di poter ricevere le IgG materne, per cui si infetta nel canale del parto e non è protetto dagli anticorpi.

Quando questo avviene la madre sviluppa il rash fra -5 e +5 giorni dal parto.

Per il neonato questa infezione è anche letale, e va trattata immediatamente con IgG specifiche (entro 96 ore dalla nascita).

Rosolia

L'infezione in gravidanza ha gravissimi effetti teratogeni sul feto (specie nel primo trimestre, quindi nell'embrione).

In genere:

Epoca di contagio materno	% di sequele
1° mese	50%
2° mese	20%
3° mese	10%
16 settimane e oltre	---

Le donne sono tutte vaccinate contro la rosolia, ma un piccolo numero di casi si ha sempre. Le conseguenze fetali sono:

- Sordità
- Ritardo mentale
- Malformazioni cardiache (tetralogia di Fallot)
- Alterazioni oculari (cataratta e microftalmia)

Nelle donne vaccinate la gravidanza va evitata per almeno 90 giorni.

Parvovirus

L'infezione di donne entro la 18 settimana di gravidanza può esitare in morte endouterina del feto; in esso si riscontrano dosaggi elevati di alfa fetoproteina ed ascite a partire da 2 settimane prima della morte.

Papilloma

Aumento della crescita dei condilomi durante la gravidanza, che possono svilupparsi tanto a livello dei genitali esterni da ostacolare il parto eutocico (indicata l'asportazione).

Nel feto possiamo avere infezione della laringe ma piuttosto raramente.

Toxoplasmosi

Il contagio fetale si ha quando la madre contrae l'infezione primaria in gravidanza (tachizoiti in circolo), con un rischio di contagio del 33% (aumento dal 17% del primo trimestre al 65% del terzo).

Un terzo dei feti contagiati sviluppa la malattia, che ha una gravità maggiore nel primo trimestre, molto minore nel terzo (all'opposto di quanto avviene per la probabilità di contagio).

I bambini con toxoplasmosi congenita sviluppano praticamente sempre deficit neurologici epilettici, ritardo mentale, deficit visivi e uditivi, crisi epilettiche.

Queste sequele possono svilupparsi insidiosamente anche in quei bambini che non sviluppano forme evidenti di toxoplasmosi ma che sono stati infettati.

Sifilide

La donna con ogni tipo di sifilide (primaria, secondaria, terziaria o silente) può infettare il feto in ogni fase della gravidanza.

Le lesioni nel feto si vedono solo dalla 16[°] settimana, ma l'infezione è possibile in ogni momento.

L'esito della gravidanza di una madre non trattata è nel 100% di feti infetti, con 50% di aborto o natimortalità. Nel rimanente 50% dei casi si sviluppa la lue congenita.

Le manifestazioni della lue congenita sono:

- **Fase precoce:** eruzione cutanea macropapulare, petecchie mucose, epatosplenomegalia, linfadenopatia, ittero, paralisi
- **Fase tardiva:** se non si tratta la fase precoce, compaiono alterazioni dentarie, cheratite, stigmate cardiovascolari

Il trattamento antibiotico della madre cura anche l'infezione fetale, ma non riesce a porre riparo alle lesioni che già sono state provocate.

Clamidia Trachomatis

Circa nel 5% delle donne gravide è presente questa infezione. Gli effetti sulla gravidanza sono comunque controversi, come parto pretermine, endometrite, rottura precoce delle membrane amniotiche.

Per il feto invece possiamo avere due cose:

- Congiuntivite (1° mese di vita)
- Polmonite

Il feto acquisisce l'infezione al momento del parto (probabilità 60-70%), circa il 20-50% dei nati da madre infetta sviluppa congiuntivite, il 10-20% polmonite.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

Gonorrea

L'infezione durante la gravidanza si presenta in forma diffusa, ma non crea particolari problemi rispetto alle infezioni in periodo non gravidico. Associazione nel 30-50% dei casi con Clamidia.

MALATTIE NEUROLOGICHE E PSICHICHE

Epilessia

Se in compenso farmacologico efficace non influisce sul decorso della gravidanza in maniera significativa (alcuni studi, invece, indicano un aumento della natimortalità).

La gravidanza non varia il decorso della malattia.

Due cose particolari:

- **Lo SME** in gravidanza provoca facilmente morte fetale
- **I farmaci anticonvulsivanti** possono essere teratogeni.

Si ritiene comunque che sia meglio continuare la profilassi della madre piuttosto che rischiare gli effetti dell'attacco epilettico sul feto.

Altro

- **Sindrome del tunnel carpale:** assieme alle altre neuropatie da intrappolamento, può aggravarsi per l'edema connettivale favorito dal progesterone
- **Sciatalgia:** da aumento del carico e da edema del plesso sacrale
- **Crampi:** eziologia sconosciuta, probabilmente da alterazioni elettrolitiche
- **Emicrania, cefalea a grappolo:** in gravidanza si può avere un miglioramento della malattia.
- **Sclerosi multipla, sindrome di Guillain-Barré:** la gravidanza spesso costituisce un fattore scatenante o slatentizzante.

MALATTIE AUTOIMMUNI

La gravidanza modifica (ma non inibisce) l'assetto della risposta immunitaria materna, avvantaggiando quella umorale a dispetto della cellulo-mediata.

Il significato di questo è impedire il rigetto del feto.

La gravidanza nelle malattie autoimmuni è quasi sempre possibile.

LES

La gravidanza aggrava temporaneamente i sintomi (soprattutto renali e articolari), ma non influisce sul decorso a lungo termine della malattia.

Il LES invece può comportare:

- Elevata incidenza di aborti spontanei prima della 20° settimana, con rischio di perdita fetale complessivo attorno al 20-30%
- Preeclampsia (20-30%, fino al 70% in malattia con nefrite lupica attiva)
- Ritardo di crescita intrauterino (25%)
- Parto pretermine (20-40%)

Inoltre gli autoanticorpi materni attraversano la placenta, determinando a volte il quadro del LES neonatale: nella maggior parte dei casi questa è una forma cutanea transitoria, ma sono possibili anche lesioni cardiache congenite, epatosplenomegalia, trombocitopenia

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi

Aumento di complicanze ostetriche dovute alla trombosi della vene placentari. Avremo quindi:

- Perdite fetali 86%
- Ritardi di crescita 30-60%
- Preeclampsia severa e precoce

Artrite reumatoide

Malattia infiammatoria cronica che non modifica in maniera sostanziale il decorso della gravidanza; la gravidanza invece induce un miglioramento notevole nella sintomatologia articolare.

Se l'articolazione coxofemorale è gravemente compromessa è indicato il parto cesareo.



<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

ERITROBLASTOSI FETALE

Detta anche idrope fetale, questa malattia caratterizzata da edema, epatosplenomegalia, anemia e colorazione del liquido amniotico dipende da una incompatibilità fra sangue materno e fetale.

La base per questa patologia è nel modello degli antigeni Rh delle emazie umane. Questi antigeni sono codificati da tre geni nel cromosoma 1 (C, D, E). Ciascun gene ha due alleli, che sono chiamati C, c, E, e, D: l'allele "d" rappresenta invece l'assenza del prodotto del gene D.

Patogenesi

La presenza o assenza del prodotto del gene D influisce notevolmente dal punto di vista immunologico: infatti l'assenza del prodotto D provoca la produzione di anticorpi contro di esso, e quindi l'incompatibilità verso emazie che lo possiedono.

Questa condizione è detta **Rh-** (un Rh- non ha nessun allele funzionante per il gene D).¹

Quando una donna Rh- concepisce un figlio Rh+ (perché il padre aveva un allele D funzionante e l'ha trasmesso al figlio), si verifica in genere una commistione fra sangue fetale e materno, per le seguenti cause:

- Normale distacco della placenta dopo il parto
- Distacco placentare per aborto
- Emorragia subclinica in una gravidanza a decorso normale

Da due a sei mesi dopo la commistione ematica, si formano nella madre IgM prima e IgG poi dirette contro l'antigene D del complesso Rh.

Il rischio di sensibilizzazione varia in questo modo:

- Aborto: 2-3%
- Prima gravidanza: 8%
- Seconda gravidanza: 15%

Il rischio dipende anche dalla quantità di sangue fetale che passa la placenta (sopra 1 ml il rischio aumenta) e dalla istocompatibilità ABO (se il sangue fetale è incompatibile con quello materno si ha una distruzione delle emazie fetali e la sensibilizzazione della madre è meno probabile).

Le IgM non passano la placenta, e sono insignificanti.

La produzione di IgG, che passano invece la placenta attivamente, avviene in maniera significativa in occasione di un successivo contatto con l'antigene Rh, come ad esempio in una successiva gravidanza.

Clinica

La malattia è assai variabile, dalla lieve anemia fetale all'idrope grave.

L'attività delle IgG materne nei confronti delle emazie fetali non provoca attivazione del complemento (solo le IgM attivano il complemento), ma l'opsonizzazione per i PMN. Questi ultimi danneggiano la membrana dell'emazia, che non riesce più a passare il filtro splenico (splenomegalia) ed epatico.

Si verifica quindi una **emolisi extravascolare**, che ha due conseguenze:

- Anemia
- Produzione di grandi quantità di pigmenti biliari che vanno alla **madre** attraverso la placenta.

Nel feto quindi avremo soprattutto gli effetti dell'anemia, e i risultati dei tentativi di compenso stimolando l'eritropoiesi:

- Eritroblastosi (che da il nome alla malattia) → immissione in circolo di cellule immature
- Persistenza ed esaltazione dell'eritropoiesi extramidollare, responsabile **dell'epatomegalia** e del sovvertimento strutturale del fegato, con:
 - Ipoalbuminemia e ipertensione portale → ascite, anasarca, polidramnios, edema della placenta
 - Diminuzione di produzione dei fattori della coagulazione

¹ Esiste anche un allele "Du". Nei portatori si produce così poco antigene D che si possono comunque creare anticorpi anti D, ed avere una condizione identica all'Rh-

- Scompenso cardiaco (dato da anemia e edema)

Se il feto sopravvive si ha anche nelle fasi successive **l'ittero grave del neonato**. All'aumento della produzione di bilirubina si accompagna anche il deficit funzionale epatico, e quindi l'ittero è molto grave. Si ha anche il superamento della soglia di solubilità della bilirubina nelle strutture dei nuclei della base (ittero nucleare) e di altre aree del SNC, con la evenienza di un danno neurologico permanente.

Diagnosi

Deve essere noto il gruppo sanguigno di tutte le gravide: in quelle Rh negative si devono cercare anticorpi anti eritrocitari con il Coombs. Il test va eseguito prima della gravidanza, e ripetuto ogni mese di gestazione.

Se si hanno anticorpi antieritrocitari vanno titolati: titolo superiore a 1/16 indica una buona probabilità di danno fetale.

La gravità dell'emolisi fetale si valuta con la **ricerca dei pigmenti biliari nel liquido amniotico**, tramite analisi spettrofotometrica.

La bilirubina assorbe a 450 nm e l'altezza del picco è proporzionale alla concentrazione della sostanza.

Il rapporto fra età fetale e picco di assorbimento a 450 nm viene riportato su un apposito diagramma detto "diagramma di Liley" che da una informazione prognostica: va ripetuto comunque ogni 15 giorni.

L'ecografia fetale mette in evidenza le alterazioni epatiche, cardiache, spleniche, l'andamento dell'ascite e l'edema placentare.

Nel caso di interessamento cardiaco si può fare anche ecocardiografia.

Terapia

Nel caso di una anemia fetale grave si interviene con **trasfusione fetale**. Oggi si fa per funicolocentesi (la stessa procedura permette anche l'esecuzione di esami ematici sul feto, importanti in fase diagnostica: se il feto è Rh- non importa se la madre ha autoanticorpi).

Si trasfondono (settimane di gravidanza -20) X 10 ml di sangue, con emazie Rh- non aggredibili dagli anticorpi materni.

L'obiettivo delle trasfusioni è arrivare ad età di maturità fetale mantenendo almeno 7-12 g di Hb.

La terapia preventiva viene fatta in tutte le donne Rh- con feto Rh+ al primo puerperio (la contaminazione avviene in genere al parto) con 300 ug di Ig specifica per il fattore Rh entro 72 ore dal parto.

Le Ig iniettate distruggono gli antigeni Rh in circolo e non si ha modo di avere la sensibilizzazione materna. Questo vale solo per quantitativi di sangue fetale non superiori a 15 ml.

L'immunizzazione materna prima del parto si fa se ci sono le seguenti indicazioni (che suggeriscono una contaminazione materna prima del parto):

- Aborto
- Villocentesi o amniocentesi
- Gravidanza ectopica
- Mola vescicolare
- Emorragie
- Morte intrauterina del feto

Alcuni autori raccomandano la immunizzazione alla 28° settimana di gestazione anche in assenza di queste indicazioni.

Sistema AB0

Moltissime volte l'incompatibilità fra madre e feto è nel sistema AB0, quando la madre è 0 e il feto A, B o AB. Questo solo in rari estremamente rari provoca una idrope fetale; più spesso si ha un modesto ittero transitorio del neonato, peraltro poco diverso da quello fisiologico.

IL DIABETE GESTAZIONALE E LA FETOPATIA DIABETICA

CENNI SULLA PAZIENTE DIABETICA IN GRAVIDANZA

La trasmissione del diabete di tipo 1 dalla madre al feto è molto minore di quanto si creda: il figlio di madre affetta ha il 2% di possibilità di ammalarsi di diabete a sua volta entro i 20 anni, mentre il figlio di padre affetto ha il 6%. Questo perché la permanenza in utero induce uno stato di tolleranza verso gli autoanticorpi contro il pancreas.

La gravidanza viene di per sé definita come **condizione diabetogena**, in quanto comporta iperglicemia e iperinsulinemia postprandiale.

Però oltre a questo c'è la tendenza a ipoglicemia nelle fasi lontane dai pasti: queste modificazioni sono l'espressione di un elevato e continuo trasferimento di glucosio al feto (nell'ordine di 5-6 mg/Kg/min), di una facilitazione dei processi catabolici e di un incremento della insulinemia costante.

Poiché c'è aumento di insulina ma comunque incremento dei processi catabolici, la **gravidanza è una condizione in cui si verifica resistenza all'insulina**. Questo è dovuto soprattutto alla produzione di ormoni catabolici, in primo luogo l'ormone lattogeno placentare, che ha un effetto di riduzione dell'azione periferica dell'insulina.

Anche nelle donne sane, quindi (soprattutto se obese), si può osservare una impossibilità di mantenere un adeguato controllo glicemico per via di questa insulinoresistenza, condizione nota come **diabete gestazionale**. Questo può o meno normalizzarsi dopo la gravidanza.

Nella donna diabetica, queste modificazioni della resistenza all'insulina si traducono in genere in questo iter:

- 10°-12° settimana: miglioramento della malattia con diminuzione del bisogno di insulina (prevalso la fase di iperinsulinemia)
- 18°-20° settimana: progressiva riduzione della tolleranza al glucosio (si manifesta insulinoresistenza)
- ultime settimane e travaglio: instabilità glicemica e tendenza all'acidosi
- puerperio: graduale ritorno alla condizione pregravidica

Quindi nelle prime settimane la complicazione più frequente della donna diabetica è il **coma ipoglicemico** per la mancanza di adattamento della terapia insulinica alle ridotte necessità, nelle settimane successive, al contrario, è frequente il **coma diabetico**.

DIABETE E GRAVIDANZA

La gravidanza quindi ha un effetto diabetogeno: nelle donne sane questo effetto può manifestarsi solo in gravidanza con la diminuzione della tolleranza al glucosio; nelle donne predisposte si può avere un vero e proprio diabete limitato alla gravidanza (diabete gestazionale) o dopo molte gravidanze, svelando una predisposizione alla resistenza insulinica.

Nelle donne diabetiche, infine, avremo il descritto peggioramento della gravidanza.

Nelle donne sane può essere necessaria una terapia insulinica nella seconda fase della gravidanza, in quelle diabetiche con insulina è quasi sempre necessario aumentare il dosaggio: una improvvisa diminuzione del fabbisogno insulinico in queste pazienti spesso indica una diminuita produzione placentare di ormoni catabolici, e quindi una **insufficienza placentare**.

Tutte le complicanze del diabete, soprattutto nefropatia e retinopatia, possono essere aggravate dalla gravidanza.

A sua volta, nella gravidanza il diabete (o il diabete gestazionale in misura minore) può provocare:

- Aborto spontaneo
- Polidramnios
- Gestosi
- Aumento di peso e volume placentare
- **Macrosomia fetale**
- **Aumento di mortalità perinatale**

- **Parto pretermine spontaneo**
- **Distacco di placenta**

Effetti sul feto (fetopatia diabetica)

Il prodotto del concepimento viene danneggiato dalle manifestazioni del diabete indipendentemente da come questo si sia sviluppato, in virtù delle alterazioni biochimiche del mezzo in cui vive.

Il bambino è danneggiato **primariamente dall'iperglicemia**, ma anche dalle variazioni di acidi grassi, aminoacidi, corpi chetonici.

Oltre a questo, ma solo nelle fasi avanzate della gravidanza, si crea un **danno specifico da produzione fetale di insulina**, responsabile soprattutto della macrosomia fetale, possibile solo dopo la maturazione pancreatica del feto.

→ **Morte improvvisa fetale**

La frequenza di questa alterazione è diminuita nel corso degli anni ma è sempre possibile. Le sue cause sono poco note, e si pensa che alla base vi sia un aumento della viscosità ematica fetale da policitemia (uno degli effetti forse dell'ipossia cronica da microangiopatia della placenta), a cui seguono fenomeni di trombosi venosa responsabili della morte.

→ **Malformazioni fetali**

La gravidanza in una donna diabetica è associata ad una frequenza di malformazioni fetali del 6-12% (circa 2-4 volte che nella popolazione generale).

Tali malformazioni compaiono in maniera proporzionale al livello di mancato controllo metabolico della madre, sia durante la gravidanza che nel periodo precedente.

La patogenesi di queste alterazioni è di due tipi:

- Effetti negativi dell'iperglicemia (induzione della deficienza di acidi a lunga catena, accumulo di sorbitolo, produzione di radicali liberi dell'O₂)
- Alterazioni nutrizionali da imputarsi alla vasculopatia placentare

Le malformazioni più frequenti sono riportate di seguito.

ORGANO	ALTERAZIONE
SNC	Sindrome di regressione caudale Difetti del tubo neurale Microcefalia
Cuore	Trasposizione dei grossi vasi DIV Coartazione aortica Pervietà del dotto di Botallo DIA Cardiomegalia
Rene	Idronefrosi Agenesia renale
Gastroenterico	Atresia duodenale o ano-rettale Ipoplasia del colon
Altro	Anomalie dell'arteria ombelicale

→ **Disturbi antropometrici**

Si hanno tre ordini di disturbi:

- Macrosomia (25%) → cattivo controllo glicemico nelle ultime 10 settimane
- Ritardo di accrescimento tardivo, fra 4 e 9 mesi (20%) → insufficienza vascolare placentare
- Rallentamento di accrescimento precoce, prima dei 4 mesi (10%) → cattivo controllo glicemico nella fase precoce della gravidanza.

Percentuali riferite a madri diabetiche con controllo tradizionale (non ottimale).

La **macrosomia** è caratterizzata da una eccessiva adiposità (fino al doppio di grasso corporeo rispetto ai nati da madre normale), visceromegalia, aumento delle dimensioni delle spalle.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

La causa è l'iperinsulinismo fetale reattivo all'iperglicemia materna (ma anche agli aminoacidi e acidi grassi prodotti dal catabolismo materno, accelerato per via dell'insulinoreistenza).

Si sviluppa nella seconda metà della gravidanza perché prima il pancreas fetale non è maturo per produrre insulina.

L'insulina fetale non passa la placenta in maniera rilevante e quindi non contribuisce a migliorare la situazione glicemica della madre.

Questa situazione non si verifica nella prima parte della gravidanza, visto che il pancreas fetale non è attivo, e quindi si ha iperglicemia fetale con insorgenza di malformazioni.

Il **ritardo di accrescimento tardivo** è causato primariamente da una alterazione vascolare della placenta nella donna con angiopatia diabetica.

La combinazione fra questi due eventi (i più frequenti) può essere di due tipi:

- Ritardo di accrescimento mascherato da macrosomia fetale
- Macrosomia fetale rallentata da ritardo di accrescimento.

Nell'ultimo caso il bambino sviluppa comunque macrosomia e si ha una maggior richiesta di sangue e ossigeno: l'insufficienza placentare può essergli fatale. Per indicare l'estrema precarietà di questa situazione, i vecchi ostetrici chiamavano questi bambini "giganti con i piedi d'argilla".

→ **Ipoglicemia alla nascita**

Si parla di ipoglicemia sotto a 35 mg% nei nati a termine, sotto a 25 nei prematuri.

E' frequente (25-40% dei nati da madre diabetica) e si associa a ipoglicemia materna durante il travaglio. Il meccanismo che la crea è che il bambino, abituato ad un afflusso di glucosio elevato dalla placenta, al momento del parto si viene a trovare con un pancreas ipertrofico e con un ingresso di glucosio annullato.

→ **Ipocalcemia alla nascita**

Meno di 7 mg/dl, si associa ad alterazioni analoghe di magnesio e fosfato. Frequente, sarebbe dovuta ad uno squilibrio ionico dovuto alle frequenti acidosi metaboliche.

→ **Policitemia**

Ematocrito superiore a 65%, dovuta verosimilmente alla produzione abbondante di EPO per via di ripetuti episodi di ipossia da insufficienza placentare. Spesso si ha anche iperbilirubinemia da aumentato catabolismo eritrocitario.

→ **Cardiomegalia ipertrofica**

Circa il 10% di tutti i nati da madre diabetica, correlata all'iperinsulinismo fetale. Sebbene quasi sempre benigna e a risoluzione spontanea entro il primo anno di vita, si può avere a volte morte fetale improvvisa per ostacolo all'efflusso del VSX e per lo stesso motivo ICC alla nascita.

→ **Sindrome respiratoria idiopatica del neonato**

E' forse la complicazione più frequente dei nati da madre diabetica. Si ritiene che la produzione di insulina inibisca la produzione di surfactante fetale, con conseguente malattia respiratoria neonatale.

Effetti sulla placenta

- **Ipertrofia placentare:** in genere nelle condizioni prive di patologia vascolare della placenta (dove c'è invece atrofia), la placenta cresce per lo stesso motivo per cui si crea macrosomia fetale. Nelle placente ipertrofiche vi sono anche segni di immaturità e di alterazioni a focolaio (aree di emopoiesi, villi edematosi eccetera).
- **Ipotrofia placentare:** sono le placente dei casi con predominante vasculopatia, con aree caratterizzate da aspetto immaturo, atrofico e alterazioni vascolari simili a quelle della microangiopatia diabetica.
- **Zone di calcificazione:** presenti in tutte le placente delle gestanti diabetiche.

Sembra che nelle placente ipertrofiche sia incrementata la secrezione di HCG e di ALP

IL NEONATO DA MADRE DIABETICA

Si tratta di un bambino sovente corpulento, con peso alla nascita eccessivo rispetto all'età gestazionale. In corso di un diabete con importante ed estesa compromissione dei piccoli vasi, viceversa, può apparire distrofico.

La macrosomia è comunque l'aspetto in genere predominante (2/3 dei neonati sono di peso maggiore del 20% rispetto alla media): i depositi di grasso sono più abbondanti del normale e compaiono precocemente rispetto ai nati da donna non diabetica.

L'eccesso di grasso non è accompagnato da un aumento della lunghezza del feto e il quantitativo di liquidi del neonato è normale.

In quasi tutti i neonati, anche in quelli distrofici, è comune l'**iperplasia del pancreas insulare**. Spesso nei maschi si ha anche ipertrofia testicolare (cellule interstiziali) e nelle femmine cisti ovariche.

Dopo il parto, per via dell'ipertrofia pancreatica sono frequenti le crisi ipoglicemiche: queste crisi sono pericolose per due motivi:

- La risposta adrenergica all'ipoglicemia, oltre che poco efficace di per sé nel neonato, trova nell'iperinsulinemia un altro ostacolo, che impedisce la mobilitazione degli acidi grassi.
- La glicemia fetale viene influenzata solo in modo incompleto, nelle prime 24 ore di vita, dalla somministrazione orale o EV di glucosio.

Oltre alle alterazioni glicemiche sono, come ricordato, frequenti le alterazioni elettrolitiche e dell'equilibrio acido base.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

PUERPERIO E ALLATTAMENTO

Il puerperio va dalla espulsione della placenta fin alla ripresa dell'attività mestruale.

Convenzionalmente dura 6-8 settimane, e dopo tale periodo le modificazioni ormonali e organiche indotte dalla gravidanza si normalizzano.

Si distingue le prime due ore dal parto (post-partum) come il periodo durante il quale l'emostasi della zona di distacco della placenta è affidata alla contrazione muscolare dei muscoli uterini. Dopo queste due ore l'emostasi è definitiva con formazione di trombi a livello di tutte le aperture vascolari.

Questo periodo è quello più critico per emorragie e per embolie vascolari.

Nelle donne che non allattano la mestruazione ricompare 40-50 giorni dopo il parto, in quelle che allattano circa dopo 70 giorni: comunque l'amenorrea può protrarsi per tutto il periodo dell'allattamento e a volte anche diversi mesi dopo (specie se è stato prolungato).

Oltre i 6 mesi l'amenorrea si considera patologica.

ADATTAMENTI LOCALI DEL PUERPERIO

Utero

Subito dopo il parto l'utero, contratto, forma un globo duro che arriva fino alla metà della linea fra la sinfisi pubica e l'ombelico.

Successivamente si rilassa e risale fino anche alla linea ombelicale trasversa.

La bocca uterina e il collo sono allargati per qualche ora dopo il parto, e successivamente torna alla dimensione normale: sulla superficie del muso di tinca ci possono essere incisure e coaguli. Se non c'è evidenza di sanguinamento, queste incisure non devono essere suturate.

Verso il 10°-12° giorno l'utero non è più palpabile al di sopra della sinfisi pubica, e dopo 5-6 settimane torna alle dimensioni primitive, per fenomeni involutivi molto rapidi.

Il peso dell'utero dopo il parto dimezza ogni circa 10 giorni, da 1000g fino a 60g dopo la 6° settimana.

La regressione è affidata ad un meccanismo di ipotrofia cellulare, non dalla loro degenerazione.

La decidua rimasta attaccata alla parete uterina dopo il distacco della placenta viene delimitata da una barriera di leucociti (vallo leucocitario) che impedisce l'infezione. Questa porzione (detta "area di inserzione placentare") scompare per un progressivo sfaldamento, e viene sostituita completamente da epitelio e stroma uterino, senza alcun fenomeno di cicatrizzazione.

Le lesioni secondarie del canale cervicale sono ancora più rapide e anche qui non si hanno fenomeni di cicatrizzazione: possono cicatrizzare le lesioni più profonde, ma di solito questo non comporta nessun problema ostetrico.

La desquamazione delle strutture ipertrofiche riassorbite prende il nome di "lochiazione", e dopo il parto sono comuni le perdite dai genitali (lochi). Dopo il parto la lochiazione assume un aspetto diverso:

- Lochiazione ematica → 1°-6° giornata
- Lochiazione sierosa → 7°-15° giornata (leucociti)
- Lochiazione alba → 15° giornata - 6° settimana

La perdita ematica in piccole quantità è comunque normale fino anche a diverse settimane dal parto.

Le infezioni uterine puerperali non sono rare: l'utero è colonizzato da ogni sorta di batteri nelle prime 48 ore dopo il parto. Normalmente il vallo leucocitario e soprattutto il continuo sfaldamento della lochiazione impedisce l'attecchimento batterico.

La vascolarizzazione dell'utero dopo il parto subisce una singolare modifica: i vasi sanguigni che l'anno irrorato tendono in parte a trombizzare e vengono sostituiti da vasi neoformati. I vasi trombizzati sono un reperto che permette di distinguere l'utero delle nullipare da quello delle madri.

L'utero ha delle contrazioni crampiformi (a volte anche dolorose) nei primi giorni dopo il parto, accompagnate da lochiazione abbondante. Di solito sono più dolorose nelle donne che hanno partorito oltre 5 volte.

Per la lassità dei legamenti e dei mesi, che rimane per diverso tempo, l'utero dopo il parto rimane transitoriamente retroverso.

Vagina, vulva, perineo

La vagina rimane dilatata per 7-8 giorni e poi riprende il tono e l'elasticità abituale, ma è difficile che ritorni alla normalità: le pareti, ad esempio, diventano sempre più lisce nei parti successivi.

Le pareti per diverse settimane offrono una scarsa resistenza alle sollecitazioni meccaniche e sono possibili lesioni da coito in puerperio.

La vulva riduce il suo edema rapidamente: le piccole lesioni guariscono di solito entro i primi giorni. Al posto dell'imene rimangono le caruncole mirtiformi.

Parete addominale e strutture pelviche

La parete rimane flaccida e atonica per molti giorni e il suo abituale tono non viene riacquisito per circa 5-6 settimane dopo il parto. In donne predisposte si può avere una diastasi dei retti che non regredisce del tutto: in caso di gravidanze ripetute si può avere un'ernia della linea alba².

I legamenti pubici, lassi, possono provocare una transitoria sciatalgia da compressione, che a volte dura anche 2-3 mesi.

ADATTAMENTI GENERALI DEL PUERPERIO

In genere si calcola che il periodo di adattamento al parto e alla presenza del figlio duri circa 3 mesi, e a volte è detto "quarto trimestre".

In questo periodo si ha la regressione delle modificazioni ormonali e metaboliche indotte dalla gravidanza stessa, e l'adattamento psicologico e sociale alla maternità.

Sistema nervoso e psiche

- Ipertono vagale, sonnolenza e astenia
- Labilità dell'umore (50% delle puerpere) di breve durata e transitorio (pochi giorni). E' dovuto probabilmente alle modificazioni ormonali indotte dal parto. Alcuni parlano di sindrome depressiva transitoria puerperale.

Sistema circolatorio

La "spermutura" improvvisa del territorio placentare e uterino (ad alta capacitanza) dopo il parto provoca un improvviso aumento del lavoro del cuore, anche del 30%, che si mantiene per i primi giorni di puerperio.

Dopo il parto c'è un transitorio aumento del volume plasmatico per il passaggio di acqua dai connettivi al comparto plasmatico, che successivamente si normalizza con le perdite ematiche.

Questa emodiluizione (molto più marcata se il parto ha comportato emorragie) può provocare anche emolisi intravascolare.

Altre alterazioni sono:

- Leucocitosi 25000
- VES aumentato fino oltre la 2° settimana
- Tasso plasmatico di fibrinogeno elevato
- Bradicardia fisiologica della puerpera (28-48h). Se manca e peggio se c'è tachicardia è un segno di perdita ematica eccessiva.
- Episodi transitori di ipertensione
- Rischio di trombosi profonda

² Sul Pescetto c'è scritto "sventramento". Si può essere tanto imbecilli?

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

Apparato respiratorio

La capacità vitale aumenta fino al valore pregravidico, perché le escursioni respiratorie non sono limitate dall'utero.

Diminuisce quindi la frequenza e aumenta il volume corrente.

Apparato gastroenterico

Frequente la tendenza alla stipsi e al meteorismo: a ciò si aggiunge la diminuzione del tono della parete addominale, e se vi sono state lacerazioni o episiotomia peritoneale, si può avere l'inibizione riflessa della defecazione. Spesso sono presenti emorroidi che trombizzano provocando dolore.

Apparato urinario

Entro le prime settimane del puerperio si hanno:

- Lieve proteinuria
- Normalizzazione delle alterazioni di posizione di rene e uretere
- Transitorie atonie vescicali
- Difficoltà della minzione
- Incontinenza da sforzo

Temperatura e metabolismo

- Transitoria elevazione della temperatura dopo il parto (circa 37,2°C)
- Brivido fisiologico, compare subito dopo il parto ed è legato probabilmente alla dispersione calorica del travaglio
- Si considera febbre, nel puerperio, solo sopra a 38°C
- Notevole chetonuria che scompare al massimo entro 2-3 giorni di alimentazione normale

Endocrino

Gli ormoni ovarici e ipofisari direttamente connessi con la funzione sessuale (LH, FSH, estrogeni e progesterone) subiscono dopo il parto questo fenomeno:

- **Fase di eliminazione:** 1-10 giorni, durante i quali si eliminano gli ormoni prodotti dalla placenta
- **Fase di riposo:** 10-25 giorni, che varia per i diversi ormoni
- **Fase di ripresa funzionale:** progressivo incremento della produzione ormonale, termina con la maturazione del primo follicolo.

La prima mestruazione ricompare entro 8 settimane - 6 mesi nel 90% delle donne che allattano: nei sei mesi successivi i cicli mestruali possono essere alterati in frequenza e flusso. Nelle donne che non allattano la mestruazione ricompare di solito entro 6-8 settimane.

La HCG scompare dal plasma circa 10-15 giorni dopo il parto.

L'LH rimane basso fino a 28 giorni, poi inizia ad aumentare

Estrogeni e progesterone cadono a livelli basali (pregravidici di inizio ciclo) in 6-7 giorni e vi rimangono per 20-30 giorni, poi si incrementano lievemente. L'inizio dell'attività ciclica dell'ovaio si ha come detto dopo 6-8 settimane o dopo 8 settimane - 6 mesi.

Si ha infatti una temporanea riduzione della recettività ovarica agli stimoli delle gonadotropine ipofisarie, probabilmente per l'effetto inibitorio della prolattina che aumenta progressivamente con l'età gestazionale, in quanto gli estrogeni e i progestinici della gravidanza inibiscono la dopamina, inibitore ipotalamico per la prolattina (ho fatto un discorso un po' lunghino, eh?)

La prolattina si abbassa poi nei primi giorni dopo il parto e si mantiene stabile a valori normali in seguito: **non c'è nessuna correlazione fra intensità di lattazione e livelli di prolattina basali.**

La prolattina invece si alza dopo ogni poppata, anche se alla lunga questo riflesso viene perso.

LA LATTAZIONE

Sviluppo della ghiandola mammaria

Lo sviluppo completo si ha solo durante la gravidanza, in cui la ghiandola è sottoposta ad elevati livelli di estrogeni e di progesterone. In gravidanza la ghiandola aumenta di volume per via dell'aumento del tessuto ghiandolare, e in minor parte di quello lipidico.

Durante la gravidanza la prolattina aumenta sotto lo stimolo di estrogeni e progesterone, stimolando la crescita del tessuto mammario. Tuttavia la produzione lattea è inibita dagli stessi estrogeni e progesterone, e quindi non si verifica.

Gli estrogeni, probabilmente, sono responsabili della prominenza e della mobilizzazione del capezzolo.

Lattogenesi

Sin dai primi mesi della gravidanza nelle gravide si produce un liquido particolare, detto colostro, ad alto contenuto proteico.

Questo si protrae per 5-6 giorni dopo il parto, fino alla cd fase "lattogenica", quando si ha la produzione del latte vero e proprio. Questo avviene quando si rimuove il blocco degli estrogeni e del progesterone sulla mammella (non sulla prolattina che rimane invariata).

L'inizio della produzione di latte corrisponde con un fenomeno detto **monta lattea**, caratterizzato da:

- Turgore e congestione delle mammelle
- Aumento della temperatura locale
- Senso soggettivo di tensione, iperestesia mammaria e anche dolore

Il latte prodotto all'inizio presenta caratteristiche intermedie fra il colostro e il latte definitivo: in pratica il latte si arricchisce di lipidi e zuccheri, diminuendo in sali minerali e proteine (e aumenta il suo contenuto energetico).

Il latte definitivo si ha circa 10-15 giorni dopo il parto; superata la fase della monta lattea, in genere entro 24 ore, il latte defluisce regolarmente senza provocare disturbi.

La suzione non è indispensabile per la monta lattea, ma favorisce la secrezione di prolattina (picco dopo la suzione) e migliora la quantità e la rapidità della produzione di latte.

In conclusione gli ormoni che regolano la lattazione sono:

- Prolattina: stimola la produzione di latte
- Estrogeni e progestinici: stimolano lo sviluppo della ghiandola mammaria **ma** bloccano la produzione di latte a livello della ghiandola stessa
- ACTH, GH, TSH, T3, insulina: agiscono regolando la lattazione in maniera non ancora nota

La **galattopoiesi** è il mantenimento della secrezione lattea, basato sull'esistenza di un meccanismo riflesso attuato dalla suzione: questa provoca l'inibizione ipotalamica di dopamina, quindi l'aumento di prolattina. Dal momento che il livello di prolattina aumenta alla fine della poppata, si capisce che l'azione dell'ormone è semplicemente quella di stimolare la produzione di latte nella mammella in vista della successiva poppata.

Lo stimolo suzionale e il picco di prolattina diminuiscono di efficacia con il tempo, dopo le prime poppate: però la produzione di latte rimane invariata, e quindi si pensa che man mano che la galattopoiesi procede, sia necessario uno stimolo sempre minore per farla andare avanti.

Un minimo stimolo è comunque necessario: se la suzione non si verifica più, la galattopoiesi cessa uentr breve tempo.

Durante la fase tra una poppata e l'altra il latte viene prodotto in maniera continuativa, e accumulato nei dotti secretori. Questo latte, detto **latte anteriore o prelatte**, è scarso in protidi e lipidi, ed è circa 1/3 del latte che verrà emesso alla successiva poppata.

Allo stimolo della suzione, invece, si ha la contrazione delle cellule mioepiteliali che circondano gli acini, e quindi la secrezione apocrina delle cellule secretorie, che riversano nei dotti la parte apicale del proprio citoplasma. Questo costituisce il latte **posteriore**, 2/3 del totale, ricco in lipidi e proteine.

I due tipi di latte si mescolano, ma non del tutto, e quindi il contenuto proteico e lipidico del latte è maggiore alla fine della poppata.

Le cellule mioepiteliali facilitano anche l'espulsione del latte, che non avviene solo per via della suzione: infatti una donna che allatta può avere perdite di latte dal capezzolo per stimoli anche casuali, come lo strofinamento dei vestiti.

Il riflesso di eiezione prima descritto è responsabile della fase di espulsione rapida del latte, mentre la fase di deflusso, più continuativa, è sostenuta dall'ossitocina, prodotta anch'essa dallo stimolo della suzione: poiché l'ossitocina stimola la contrazione uterina, l'allattamento favorisce i processi involutivi dell'utero nel puerperio (e può provocare dolori).

Inibizione e influenzamento esterno della lattazione

A volte per motivi vari può essere necessario inibire la lattazione prima o durante l'allattamento.

A questo proposito esistono una serie di farmaci che possono essere attivi sulla prolattina in maniera positiva o negativa:

- **Inibitori:** dopamina, catecolamine in genere, ergotamici (bromocriptina in testa), piridossina
- **Stimolatori:** reserpina, fenotiazine, metoclopramide

Fra gli inibitori si utilizza sempre di più la bromocriptina, per la considerazione che non ha gli effetti collaterali degli estrogeni utilizzati in passato (aumento significativo di TVP).

La cabergolina, un altro derivato di quella farmacia ambulante che è l'ergot, è preferibile per la maggior potenza e i minori effetti collaterali.

Con questi farmaci il ripristino della fertilità può essere molto precoce (1-2 settimane).

Oltre ai farmaci, per inibire la lattazione è importante:

- Evitare ogni stimolo sui capezzoli
- Non provvedere allo svuotamento del latte anche quando l'ingorgo provoca parecchio dolore (se mai fasciatura compressiva o analgesici: la sintomatologia si risolve entro 48-72 ore).

Il latte

Il colostro (50-60 ml in prima giornata, 200 ml all'inizio della monta latte) è denso (1,04-1,05), viscoso e di colore giallastro.

CARATTERISTICA	COLOSTRO	LATTE INTERMEDIO	LATTE DEFINITIVO
Energia (Kcal/l)	671	735	747
Sali minerali (g/l)	3	2,6	2
Proteine totali (g/l)	22,9	15,9	10,6
Caseina (g/l)	12	5,1	3,7
Lattosio (g/l)	57	64	71
Lipidi (g/l)	29,5	35,2	45,4

L'evoluzione del colostro fino al latte definitivo avviene gradualmente in 10-15 giorni: nel colostro sono contenute molte proteine, e in particolare le immunoglobuline (le IgA del colostro sono diverse strutturalmente da quelle del siero).

Il fatto che il latte contenga Ig non è una controindicazione all'allattamento in donne con alloimmunizzazione nei confronti del feto perché tali Ig agiscono solo a livello enterico.

Altre due proteine che sono presenti nel colostro in quantità maggiore che nel latte definitivo sono la lattoalbumina e la lattoglobulina, meno energetiche ma più assorbibili di quelle del latte definitivo (e quindi più adatte ai primi giorni di vita).

Tipici del colostro sono anche una popolazione di **linfociti** in grado di sintetizzare solo IgA, che viene meno nel latte definitivo, e che svolge un importante ruolo difensivo a livello enterico.

Il latte definitivo o maturo compare fra la 10° e la 15° giornata, come un liquido bianco opaco, meno denso (1,03) con zuccheri e sali in soluzione e grassi in emulsione.

Le proteine del latte definitivo si dividono in *specifiche*, cioè prodotte esclusivamente dalla ghiandola mammaria, e *plasmatiche*.

Specifiche	Plasmatiche
<ul style="list-style-type: none"> • Caseine (alfa, beta, gamma) • Lattoalbumina • IgA • Lattoferrina 	<ul style="list-style-type: none"> • Sieroalbumina • IgG • IgM

Le IgA sono molto di più delle altre Ig e sono le uniche strutturalmente diverse da quelle plasmatiche. Sono probabilmente prodotte dai linfociti nel contesto della ghiandola mammaria.

Fra i grassi prevalgono l'acido oleico, palmitico, miristico e linoleico: per le caratteristiche prima ricordate della secrezione del latte, il contenuto lipidico è massimo alla fine della poppata.

Gli zuccheri, componente più consistente del latte definitivo, sono massimamente rappresentati dal lattosio (galattosio + glucosio).

Infine nel latte sono presenti una certa quantità di ormoni e di enzimi, di sali minerali e fattori umorali antiinfettivi (prevengono le mastiti e le infezioni intestinali neonatali).

Questi sono:

- Il fattore bifido
- Il lisozima
- INF
- La frazione C3 del complemento
- La lattoferrina (compete con il ferro nelle ferropoteasi batteriche)

La componente cellulare del latte e del colostro è fatta di circa 4000 cellule / mm³, principalmente macrofagi e meno linfociti: queste cellule sopravvivono nell'intestino del neonato e in parte attraversano la mucosa.

Questo sembra importante per il trasferimento dell'immunocompetenza, almeno in parte, dalla madre al neonato.

Farmaci e altre sostanze disciolte nel plasma materno passano in genere nel plasma senza particolari limitazioni, solo in concentrazioni minori. La concentrazione latte dei soluti plasmatici è influenzata da:

- Irrorazione delle mammelle
- Velocità di secrezione del latte
- Ritmo di svuotamento delle mammelle
- Fattori riguardanti la farmacocinetica della sostanza in questione
- Frazione libera della sostanza (meno si lega alle proteine plasmatiche, più passa nel latte)
- Dimensioni della sostanza (meglio minore di 200 D)
- Costante di dissociazione (solo le sostanze non ionizzate diffondono)
- Solubilità nei grassi (passaggio direttamente proporzionale alla liposolubilità)

Tuttavia praticamente tutte le sostanze passano almeno in parte nel latte, in media nella quantità di 1-2% della dose assunta dalla donna.

Non sono in alcun modo attive, però, quelle sostanze non assorbibili per via orale, in quanto comunque non vengono assimilate dal neonato (questo però non vale per i fenomeni allergici).

Le sostanze disciolte nel colostro sono un po' più problematiche perché:

- Il colostro raccoglie una notevole quantità di sostanze più del latte materno
- Il bambino nei primi giorni ha un metabolismo epatico e renale poco efficace

L'assistenza alla puerpera

Ricordiamo alcune misure igieniche importanti nella fase puerperale.

- **Toilette perineale:** la donna può provvedere da sola in condizioni normali, dotando i reparti di bidet igienici. E' necessario effettuarla almeno tre volte al giorno. E' sufficiente acqua tiepida o apposite soluzioni antisettiche, essendo lo scopo principale la detersione delle lochiazioni.

- **Trattamento delle contrazioni uterine:** ovviamente non vanno inibite, facendo parte del naturale processo involutivo dell'utero. Sono più gravi nelle nutrici per via dell'effetto dell'ossitocina. Si possono trattare con piccole dosi di analgesici.
- **Deambulazione precoce:** importante per ridurre le complicanze emboliche, favorisce la ripresa dell'attività urologica e diminuisce la stipsi, favorisce la ripresa del tono della parete addominale. Sono importanti anche corsi di ginnastica fisioterapica.
- **Monitoraggio:** temperatura, frequenza cardiaca, stato di involuzione uterina, stato di vescica, mammelle. Controllo delle lochiazioni, ragadi, arti inferiori
- **Rapporti sessuali:** salvo complicazioni, dal primo mese dopo il puerperio può essere ripresa una attività sessuale normale. E' possibile anche una terapia anticoncezionale nello stesso periodo
- **Igiene delle mammelle e generale:** la doccia e le altre normali operazioni igieniche possono essere effettuate fin dai primissimi giorni dopo il parto. Per le mammelle è sufficiente acqua e sapone e una normale asciugatura.

PATOLOGIA DEL SECONDAMENTO

Per patologia del secondamento si intende tutte le condizioni in cui l'espulsione o il distacco della placenta e delle membrane fetali avvengono in modo anomalo.

La maggior parte della patologia in questione (e anche quella del postpartum) comporta una perdita ematica notevole e pericolosa.

La complicazione di questo è rappresentata dallo **shock ostetrico**.

MANCATO DISTACCO O DISTACCO PARZIALE DELLA PLACENTA

Condizione nella quale la placenta rimane completamente aderente alla sua zona di inserzione dopo oltre un'ora dal completamente del parto. Nel caso la placenta sia parzialmente distaccata ma non venga espulsa si parla di *ritenzione di placenta*, che può essere parzialmente distaccata o totalmente distaccata.

Le cause del mancato distacco sono funzionali o anatomiche:

- **Ipotonia uterina:** si manifesta spesso nelle stesse circostanze in cui si verifica discinesia del parto. La causa è la sovradistensione del miometrio dovuta a gravidanze multiple o idramnios, presenza di fibromi, cicatrici, travaglio prolungato
- **Spasmi circoscritti:** dovuti a volte a manovre scorrette (o anche correttamente eseguite) di manipolazione fetale o di esplorazione vaginale, a uso di ossitocina. A volte lo spasmo si verifica al collo dell'utero, nel qual caso si ha una forma caratteristica a clessidra (incarceramento della placenta).
- **Cause anatomiche:**
 - Anomalie di conformazione della placenta, che viene ad essere più cedevole e malleabile, e quindi quando l'utero si contrae non viene staccata
 - Anomalie di conformazione della decidua, che al contrario provoca una aderenza eccessiva della placenta all'utero
 - Anomalie di inserzione: a volte la placenta si inserisce in uno degli angoli tubarici, dove l'azione meccanica della contrazione uterina è molto meno accentuata
 - Anomalie di penetrazione dei villi coriali. Quando i villi penetrano fin nello strato muscolare della parete uterina offrono una resistenza al distacco della placenta. Si parla di:
 - Placenta accreta quando i villi giungono solo a contatto con il miometri
 - Placenta increta quando vi penetrano completamente
 - Placenta percreta quando raggiungono la sierosa uterina

La sintomatologia del mancato distacco consiste nel prolungamento della sua ritenzione oltre 1 ora dal parto. Già dopo 15 minuti si parla comunque di distacco ritardato.

L'atonía uterina si può distinguere dallo spasmo circoscritto, a volte, con la semplice palpazione.

Invece le alterazioni della morfologia placentare non hanno una sintomatologia clinica specifica.

Nel mancato distacco l'emorragia non è presente o è molto modesta, a differenza che nel distacco parziale, dove è massiva e costituisce una emergenza.

In questo caso quindi la terapia è in primo luogo l'attesa e il monitoraggio per vedere se il distacco avviene spontaneamente per 30-60 minuti.

In caso di ipotonia uterina si può dare ossitocina (10UI in 500 ml).

E' importante sapere che il distacco parziale può formare una raccolta ematica endouterina notevole senza segni di sanguinamento esterno.

E' buona norma astenersi dal tirare il funicolo, ed eventualmente marcare con una clip una porzione del funicolo per osservare se è discesa.

Se si è eseguita una perineotomia si può fare l'emostasi dei vasi più grossi, ma non la sutura definitiva per la possibilità di eseguire un secondamento manuale.

Se si ha la certezza che la placenta si è distaccata dalla porzione uterina posteriore e si trova libera all'interno dell'utero, si può eseguire una o due volte le seguenti manovre:

- **Credé:** vuotare la vescica; si massaggia leggermente l'utero per provocarne una contrazione efficace. Quando si riesce ad impugnare il fondo uterino contratto, si porta sulla linea mediana e si spinge lungo la direzione assiale dell'organo, utilizzando il fonde come una sorta di pistone per spingere avanti la placenta.
- **Brandt Andrews:** questa manovra si fa anche per capire se la placenta si è staccata o no. Si opera come prima, ma si spinge delicatamente il fondo uterino verso l'alto, tenendo con l'altra mano il funicolo ombelicale. Se la placenta è staccata viene via, se non si avverte una trazione sul funicolo e si smette subito.

Le due manovre presentano il rischio di inversione dell'utero, specie se fatte quando esso non è ben contratto e possono favorire il rischio di embolizzazione. Ci vuole molta cautela, poi è importante essere ben sicuri che l'utero sia contratto, controllare la collocazione del fondo, e tirare il funicolo **molto lentamente** (non più di 500g di forza).

Se la manovra di Brandt non ha successo, si può provare con quella di Credé anche se la placenta non si è staccata. Se non va, si deve anestetizzare la donna rapidamente e procedere al distacco manuale.

Quello che è importante è fare le cose in rapida successione: ogni manovra, se non ha successo, può provocare un distacco parziale di placenta e una conseguente emorragia. In presenza di una emorragia già iniziata per un distacco parziale, si esegue una sola volta una delle due manovre, senza perdere tempo, e quindi si procede all'intervento.

Il secondamento manuale è l'estrazione manuale della placenta, che deve essere eseguita in anestesia generale per la sua dolorosità. Viene fatto anche durante il cesareo per ridurre i tempi di apertura dell'utero.

Si introduce una mano in vagina fino al raggiungimento del bordo placentare, sotto al quale si insinua la punta delle dita. La mano esterna preme il corpo dell'utero verso la mano interna.

Si cerca di staccare la placenta intera, senza romperla, e si tira fuori per il funicolo. Dopo la sua fuoriuscita si controlla per via della possibilità di trovarvi residui di cotiledoni (porzioni della faccia materna della placenta).

Se anche il secondamento manuale non riesce oppure è incompleto, (accade nelle rare condizioni di placenta increta o percreta) allora si attua un tamponamento endouterino che arresti il sanguinamento. Questo, se riesce, può evitare la chirurgia d'urgenza; in 24-48 ore la placenta o i residui di essa si staccano assieme al materiale deciduale uterino.

Se il tamponamento è inefficace rimangono solo presidi chirurgici conservativi:

- Embolizzazione dei vasi uterini
- Clampaggio dei vasi placentari

Infine l'ultima possibilità è l'isterectomia d'urgenza, che condanna la puerpera alla sterilità.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

La ritenzione della placenta oltre 24 ore, anche se non c'è emorragia, comporta un rischio non indifferente di infezione.

Tuttavia non è impossibile una espulsione graduale che interessi diversi giorni o addirittura settimane.

RITENZIONE DI PLACENTA TOTALMENTE DISTACCATA

Se la placenta si è staccata del tutto ma si è incastrata nel segmento anteriore dell'utero, in genere per liberarla è sufficiente l'esecuzione della manovra di Credé o di Brandt-Andrews. Queste possono non riuscire se si forma un vuoto d'aria nella porzione posteriore dell'utero.

In questo caso basta inserire un dito fra la placenta e la parete uterina per farvi entrare aria.

SECONDAMENTO INCOMPLETO

Si parla di secondamento incompleto quando rimangono in cavità uterina frammenti di placentari più o meno estesi.

E' piuttosto frequente che spesso passa inosservata perché i frammenti, specie se piccoli, si distruggono da soli.

Le cause di questo sono a volte anche le manovre scorrette per facilitare l'estrazione della placenta.

Le conseguenze possono essere anche una prolungata emorragia dopo il secondamento se invece i frammenti sono grandi. Questa emorragia tende ad arrestarsi spontaneamente se il frammento non è molto grande, tuttavia si associa a lochiiazione ematica persistente con possibile anemizzazione.

La diagnosi si fa solo con un esame minuzioso della placenta e delle membrane espulse, indotta dal sospetto clinico davanti ad una emorragia del secondamento.

Se la superficie placentare è integra, e se i lobi possono essere ricomposti senza che si formino dei vuoti, allora la diagnosi è esclusa.

Nel dubbio, è meglio eseguire una isteroscopia subito dopo il parto, quando l'utero è ancora sterile, piuttosto che aspettare qualche giorno e provocare infezioni.

PATOLOGIA DEL POSTPARTUM

EMORRAGIE

Circa il 5% dei parti (con predominanza di quelli indotti) si associa ad emorragie.

Le cause sono:

- Mancata emostasi muscolare per ipotonia uterina
- Secondamento incompleto
- Lacerazioni
- Coagulopatia da consumo, rara ma temibile

In tutti i parti è fisiologica la perdita di sangue fino a 300ml, massimo 500.

Siccome è difficile valutare la quantità di sangue perso, si valuta soprattutto la sintomatologia da anemia acuta nella donna.

→ **Atonia uterina**

La perdita ematica tende ad essere intermittente, e inizia in genere dopo l'espulsione della placenta (a volte anche dopo diverse ore).

A volte raggiunge il volume di 1l in pochi minuti.

In questi casi alla palpazione l'utero appare molle e di dimensioni aumentate per sangue e coaguli al suo interno.

Questo reperto non lascia dubbi, ma si deve ricordare che dentro ad un utero atonico si possono trovare frequentemente frammenti di placenta (che vanno ricercati) o lacerazioni.

Le cause di atonia uterina sono già state ricordate.

Si pratica un massaggio che evochi contrazione uterina, e si somministrano farmaci uterotonici. Se questi presidi non funzionano, si deve cercare con attenzione una lacerazione sanguinante.

La mancanza di coaguli induce il sospetto di patologia della coagulazione.

Escluse queste cause, l'atonia uterina si tratta con (in ordine di tentativi):

- Trasfusione ematica (sangue o plasma expander, glucosata o salina)
- Infusione EV rapida di 20-40 UI di ossitocina in 500 ml
- Massaggio uterino fino ad ottenimento della contrazione, mantenimento di essa con ghiaccio sul basso addome della puerpera
- Infusione di PG sintetica
- Somministrazione di metilergometrina
- Tamponamento uterino con garza lunga
- Angiografia ed embolizzazione dell'arteria sanguinante
- Laparotomia d'urgenza, dove si può eseguire la riparazioni di estese lacerazioni, la legatura delle arterie uterine e ovariche
- Isterectomia d'urgenza (oggi non ci si arriva quasi mai)

SHOCK OSTETRICO

Si parla di shock ostetrico per uno shock (in genere ipovolemico) che interviene durante il postpartum.

→ Lo shock ostetrico è più frequentemente emorragico, per una emorragia abortiva, durante il parto, del secondamento e del peripartum.

Spesso l'emorragia è visibile all'esterno, ma possono esistere anche condizioni di ematomi retroplacentari che sono molto insidiosi.

→ Lo shock infettivo (settico) è un'altra causa frequente, che si verifica soprattutto in corso di:

- Aborto settico
- Rottura prematura delle membrane e infezioni amniotica
- Infezioni urinarie gravi
- Sepsi puerperale da manipolazione uterina

→ Embolia amniotica, altra causa rara. Si ha in genere uno shock da embolia massiva polmonare con cuore polmonare acuto.

→ Altre cause più rare sono:

- Eclampsia: fattori metabolici ed emodinamici (sovraccarico cardiaco, ipertensione, vasospasmo distrettuale), tendenza alla CID
- Inversione uterina
- Rottura dell'utero
- Sindrome da ipotensione supina: compressione dell'utero gravidico sulla vena cava con sequestro di sangue negli arti inferiori.
- Traumi
- Coagulopatia da consumo
- Shock anestesilogico
- Shock trasfusionale o farmacologico

La sintomatologia dei vari tipi di shock è tipica, e non ci sembra il caso di ripeterla. Si ricordano qui soltanto alcune informazioni peculiari associate alla gravidanza:

- Nella gestosi, qualsiasi tipo di shock è aggravato dalla tendenza alla CID, dalla diminuzione della volemia, e dalla situazione emodinamica già al limite del compenso
- Lo shock da endotossina è sensibilmente più frequente in gravidanza che in condizioni normali; spesso si verifica dopo la somministrazione della prima dose di antibiotico, per la morte batterica e la liberazione dell'LPS.

Prevenzione dello shock nella gestante

- Prevenzione della disidratazione e dello scompenso metabolico in tutti i casi di travaglio di durata superiore alle 6 ore
- Tempestiva correzione di ogni stato di anemia al di sotto di 9g%
- Trattamento di ogni infezione genitale e urinaria, anche se asintomatica

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

- Cautela nell'uso di farmaci
- Ossirvazione e monitoraggio di ogni paziente
- Incannulazione di una grossa vena periferica in ogni paziente, accesso centrale appena si rende necessario

La terapia dello shock la sapete da voi, no? ☺

PATOLOGIA DEL PUERPERIO

In questo capitolo si considerano tutte le anomalie materne che possono intercorrere fra il periodo dell'espulsione della placenta e la ripresa dell'attività ovarica.

Anche la patologia del postpartum rientra in questo, ma di solito si tratta a sé per la sua peculiarità.

PATOLOGIA DA TRAUMI

Rottura dell'utero

Soluzione di continuo nell'utero gravidico o puerperale. La rottura dell'utero fuori della gravidanza non si verifica praticamente mai.

La perforazione dell'utero è intesa come un evento iatrogeno.

La rottura avviene per lo più durante il travaglio, raramente durante il 2°-3° trimestre, ed è facilitata da cicatrici, lesioni non riparate, incisioni nel corpo dell'utero mal suturate.

Si definisce spontanea o traumatica a seconda della presenza o meno di una causa esterna.

E' completa quando si crea una rottura a tutto spessore (compreso il peritoneo) con comunicazione della cavità uterina con quella addominale, complicata quando interessa anche organi vicini (vescica o vagina).

In genere si verifica, in gravidanza, una rottura incompleta che interessa solo il miometrio, spesso in corrispondenza di preesistenti cicatrici (deiscenza). Oltre alla cicatrice, condizioni predisponenti sono:

- Multiparità
- Malformazioni uterine
- Leiomiomi o fibromi
- Posizioni fetali anomale (raro, oggi si fa il cesareo che è risolutivo)
- Dosi elevate di farmaci uterotonici
- Pregresse manovre invasive

Avviene per lo più durante il travaglio, quando la forza di spinta propulsiva della paziente si somma alla contrazione volontaria della parete.

Se la lacerazione è in direzione longitudinale (verso la vagina), la perdita ematica è notevole e si hanno notevoli complicazioni.

La sintomatologia della rottura dell'utero è preceduta, nella condizione particolare che sia dovuta alla presentazione anomala del feto, da una sintomatologia peculiare che prende il nome di **minaccia di rottura**.

Nella minaccia di rottura si osserva una contrazione intensa della porzione posteriore dell'utero, e una dilatazione di quella anteriore dove è contenuta la parte di feto presentata che non riesce a progredire. C'è vivo dolore, aumento dell'intensità delle contrazioni e del tono basale, c'è febbre e tachicardia.

Se lo stato di cose continua a lungo, ad un dato punto l'utero si rompe, e si può allora avere una sintomatologia conclamata o subdola.

Nella forma conclamata il dolore aumenta, diventa parossistico (a pugnata). In genere l'attività contrattile cessa, compaiono i segni di anemizzazione e shock (emorragico o infettivo). Il feto può essere espulso attraverso la breccia in cavità addominale (ed essere palpabile) e 99 volte su 100 muore.

Nella forma subdola la donna inizialmente migliora per la cessazione del dolore, poi si manifestano i segni dello shock emorragico o infettivo.

Talora il bambino nasce e la placenta viene espulsa in cavità addominale.

In genere l'emorragia esterna è limitata, quella interna massiva e pericolosa e porta a morte la donna in breve tempo.

Se c'è una rottura franca si ha emoperitoneo, se è una rottura incompleta si forma un ematoma sottoperitoneale che si estende fra i fogli del ligamento largo.

In questi casi più che lo shock emorragico interviene in breve una peritonite.

Se la rottura dell'utero avviene prima del parto, in genere è silente e insidiosa: in questo caso la maggior parte dei casi riguarda una deiscenza di una cicatrice in una zona lontana da grossi vasi e dall'inserzione placentare (deiscenza silente).

La **diagnosi** è facile nei casi tipici, ma in quelli atipici no. Può evidenziarsi una raccolta ematica all'esame ecografico, oppure una sofferenza fetale improvvisa senza spiegazione

La **terapia** della minaccia di rottura è il taglio cesareo il più rapidamente possibile, anche se il feto è già morto.

Se l'utero si è rotto, si deve immediatamente intervenire per via addominale, ove si può riparando le lesioni altrimenti asportando l'utero. Naturalmente se il feto è in cavità addominale o dentro l'utero si toglie.

In caso di rottura dell'utero la mortalità materna rimane alta (5-10%), quella perinatale altissima (80%). Per evitare queste temibili complicazioni, la paziente che ha subito un cesareo di regola viene invitata ad eseguire il parto con un nuovo cesareo.

Se la paziente lo desidera si può fare il travaglio per via vaginale, ma con l'intervento immediato del cesareo alla prima complicazione.

Inversione dell'utero

Grave evenienza del periodo di secondamento o delle prime ore del puerperio, in cui l'utero si rovescia a dito di guanto, e dai genitali esterni esce il fondo del viscere, o tutto il viscere rovesciato.

Le condizioni predisponenti principalmente sono tre:

- Atonia del fondo uterino
- Inserzione della placenta nel fondo
- Leioma del fondo

Ovviamente le condizioni che si associano sono più gravi.

In queste condizioni le manovre di Credé o di Brandt, gli sforzi espulsivi, la spremitura uterina per facilitare l'espulsione di coaguli possono provocare l'inversione.

Questa può avvenire in un colpo solo o può uscire prima il fondo, poi successivamente l'utero stesso, per l'irritazione provocata dalla fuoriuscita, può incrementare la sua contrazione e espellersi del tutto.

La sintomatologia è dominata dal dolore, shock ed emorragia genitale imponente.

Subito dopo si ha la necrosi ischemica del tratto invertito e quindi le complicanze settiche anche mortali.

Si distingue in gradi:

- 1° grado: il fondo invaginato non supera l'orifizio uterino esterno (l'utero non esce da sé stesso)
- 2° grado: il fondo rimane in vagina e non esce dalla rima vulvare
- 3° grado: il fondo esce all'esterno dall'apertura vulvare

Nel 1° grado, a volte, la sintomatologia è meno intensa e può essere difficile la diagnosi, comunque in genere agevole.

La terapia è anzitutto l'anestesia della paziente, poi un tentativo di riduzione (che ha maggiori probabilità se precoce, minime dopo 12 ore). Se la placenta è ancora inserita, è bene rimuoverla solo immediatamente prima della riduzione o lasciarla in situ per diminuire i rischi emorragici.

Dopo la riduzione, è indispensabile l'ossitocina e anche ergometrina o PG per evitare la reinversione.

Se la riduzione non riesce, si passa alla riduzione per via laparotomica.

Altre volte si rende necessaria l'asportazione dell'utero per salvare la donna.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

Lacerazione del collo uterino

Piccole lacerazioni, inevitabili in ogni parto, interessano la mucosa e non provocano emorragie consistenti. Quelle che si estendono oltre mezzo centimetro, o che provocano sanguinamento intenso, sono considerate patologiche.

Una lacerazione grave ma rara è quella della bocca uterina secondaria alla compressione da parte della testa del feto che passa nel canale del parto: la zona ischemica che in seguito si lacera può essere anche estesa a 360°.

Predisponenti alla lacerazione sono:

- rigidità dei tessuti del collo uterino (in donne nullipare oltre i 35 anni)
- pregressi esiti cicatriziali da altre lacerazioni o interventi

E' importante evitare che la paziente metta in atto sforzi espulsivi prima della completa dilatazione, causa più frequente di lacerazione.

Alla lacerazione segue la perdita ematica dai genitali, che inizia subito dopo l'espulsione del feto (in genere questo è sporco di sangue rosso vivo), ma a volte anche dopo il secondamento.

A volte le lacerazioni anche estese, per via dell'emostasi meccanica dell'utero, non hanno nessuna conseguenza.

Per questa grande variabilità è importante l'esecuzione di una ispezione dettagliata del collo dell'utero, specie in presenza di fattori di rischio, ed eseguire la sutura di tali lacerazioni anche non sanguinanti.

Le lacerazioni profonde, specie del collo dell'utero, sono pericolose perché possono dare emorragie importanti intraperitoneali.

Lacerazioni di vagina e genitali esterni

Sono frequenti anche nei parti normali, e non molto gravi. Possono aversi in tutti i punti, e la loro estensione è varia.

→ Quelle dei fornici vaginali sono piuttosto frequenti e si comportano in modo simile alle lacerazioni del collo dell'utero (possibilità di formare un ematoma nello spessore del legamento largo).

Se non vi è emorragia e l'estensione è limitata, tendono alla guarigione spontanea.

→ Quelle del tratto intermedio della vagina sono in genere accompagnate da lacerazioni vulvari o perineali, alle quali si rimanda.

→ Le lacerazioni perineali sono frequenti più di tutte le altre messe insieme. Si definiscono per convenzione perineali tutte le lacerazioni che coinvolgono il perineo posteriore, e si dividono in gradi a seconda dell'estensione:

- 1° grado: solo la mucosa vulvo-vaginale e la cue del perineo
- 2° grado: muscoli e fasce del perineo, risparmio dello sfintere anale
- 3° grado: sfintere anale ma non mucosa rettale
- 4° grado: mucosa del tratto ano-rettale

→ Le lacerazioni vulvari sono abbastanza comuni in regione di impianto delle piccole labbra e attorno alla clitoride. Spesso sono limitate alle regioni cutanee e sottocutanee (non richiedono trattamento chirurgico), a volte sono interessate le aree muscolari o i corpi cavernosi, con gemizio continuo e importante.

Se si rompe un vaso, questo può provocare una massiva emorragia esterna, oppure provocare un ematoma nel contesto dei tessuti molli dei genitali.

Le cause comuni delle lacerazioni sono:

- **Fetali:** presentazione anomala e macrosomia
- **Materne:** rigidità delle strutture genitali, ipoplasia, rigidità dei tessuti (sono predisposte le nullipare)

La profilassi principale è l'episiotomia (colpoperineotomia medio laterale), e l'anestesia loco-regionale in modo da diminuire la tensione delle strutture muscolari.

Si ricordi che una episiotomia è una lacerazione sicura, facilmente riparabile e senza complicazioni: aspettare che la vagina si laceri spontaneamente è molto, molto peggio.

La riparazione è chirurgica con suture in piani multipli, o la semplice emostasi e medicazione di quelle superficiali.

Gli ematomi devono essere drenati se sono voluminosi, e trattare i vasi sanguinanti.

Lesioni del retto e delle vie urinarie

Talvolta questi organi, vicini alla regione genitale, possono essere danneggiati al momento del parto. Di solito l'interessamento è limitato alla compressione e allo stiramento, e ad un certo grado di ritenzione urinaria nei giorni successivi.

Però si possono formare delle fistole vescico-cervicali o vescico-uterine, per lacerazioni o compressioni ischemiche delle regioni cervicali.

Stessa cosa nel retto, dove però si può anche avere una lacerazione della mucosa rettale.

Queste fistole vanno naturalmente chiuse chirurgicamente, ma dopo un periodo di attesa conservativo di diverse settimane.

Lesioni ossee

- **Diastasi traumatica della sinfisi pubica:** è caratterizzata da dolore pubico ben localizzato, che si accentua con la deambulazione. In genere si ha nei primi giorni del puerperio, anche in parti normali, e si tratta con il riposo a letto e la limitazione dei movimenti, con la somministrazione di analgesici e FANS
- **Lesioni del coccige:** in condizioni normali il coccige subisce 2-5 cm di retroulsione durante il parto: se c'è anchilosi delle articolazioni può anche fratturarsi
- **Deficit neurologici periferici:** sono possibili le lesioni dei tronchi nervosi da L2 a S4, più spesso quelli che costituiscono il nervo otturatorio e quello cutaneo laterale della coscia, a volte anche il femorale e lo ischiatico.

PATOLOGIA INFETTIVA PUERPERALE

Rischio importante ancora oggi, si distingue in infezione puerperale e infezioni della mammella. La infezione puerperale è per definizione ogni forma settica che inizia nel puerperio a partenza dagli organi genitali.

La prevalenza è dall'1 all'8% dei parti, e sono importanti come causa di morte da parto (5-6 morti materne ogni 100000 nati vivi), seconde solo alle emorragie.

I germi più rappresentati sono i soliti:

- Streptococchi e stafilococchi
- Escherichia
- Proteus, Klebsiella, Pseudomonas

I germi possono essere ospiti abituali dei genitali che approfittano del parto per dare una patologia infettiva grave (condizioni predisponenti nel parto sono la riduzione delle difese immunitarie, il trauma, le lacerazioni), oppure contaminare i genitali dall'esterno.

Altre condizioni predisponenti di rilievo sono:

- Emorragia
- Trauma meccanico del parto
- Manipolazioni ostetriche
- Colonizzazione uterina da parte dei germi vaginali (inevitabile)
- Rottura prematura delle membrane
- Ritenzione parziale o totale di placenta
- Presenza di focolai infettivi anche di poco conto (esempio la foruncolosi, una delle condizioni predisponenti più frequente).

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

Lacerazioni genitali e l'area uterina di inserzione placentare sono le aree più frequentemente a rischio per l'ingresso dei germi.

Forme localizzate

Lacerazioni e contusione sono spesso sede di infezione nel puerperio, specie se mal trattate. L'infezione provoca la deiscenza secondaria delle suture, secrezione purulenta ed ematica mista a sangue.

Di solito queste forme localizzate guariscono spontaneamente e possono lasciare cicatrici, ma a volte tendono alla estensione per via linfatica o per contiguità: questo vale soprattutto per le forme cervicali, perché la vicinanza del connettivo molto vascolarizzato può permettere frequentemente una infezione diffusa.

→ **Endometrite**

È la forma più frequente, inizia dopo poche ore in genere nella zona di inserzione placentare, ed è favorita dalla ritenzione di materiale placentare o amniotico.

Rimane quasi sempre localizzata per via dei fenomeni trombotici dei vasi e della formazione del vallo leucocitario, quindi da sintomi localizzati con essudato purulento ed ematico che da una lochiazione un aspetto brunastro e putrescente caratteristico.

Le complicazioni sono la diffusione per via ematica o linfatica o per contiguità, e più raramente la formazione di ascessi uterini (raro ma molto grave).

Si ha in genere febbre intemittente, dolori, utero voluminoso (rispetto all'involutione che dovrebbe subire), dolente alla palpazione. Il brivido, che dura anche 2-4 giorni, è molto indicativo.

→ **Forme localizzate di vulva e vagina**

Dolore locale e disturbi della minzione: la febbre compare solo se c'è estensione nelle vie urinarie alte.

Le localizzazioni al collo dell'utero, invece, danno secrezioni purulente ma senza febbre e dolore: se questi compaiono, vuol dire che il processo si è esteso all'endometrio.

La terapia delle forme infettive localizzate in cervice e vagina è:

- Drenaggio dei lochi che possono ristagnare
- Medicazione e ripulitura delle ferite purulente accessibili
- Somministrazione di ergotammici e ossitocina per favorire l'involutione uterina e il drenaggio dei lochi

L'endometrite invece spesso si associa a diffusione setticemica e in questo caso sono importanti i farmaci sistemici specifici (penicilline a largo spettro, cefalosporine, clindamicina o metronidazolo se ci sono anaerobi).

Forme diffuse

Cellulite pelvica

Diffusione di un processo settico dal canale genitale al connettivo sottoperitoneale. Il processo è quasi sempre bilaterale; deriva da una diffusione per via linfatica o dalla diffusione per contiguità a partenza da una lacerazione del collo uterino o della vagina.

Nei casi gravi si formano ascessi anche molto voluminosi, oppure il processo si estende fino allo spazio pervescicale, o alle natiche.

Gli ascessi non drenati fistolizzano verso l'esterno, o in vagina, oppure nella cavità addominale (molto più grave).

Infine una complicazione può essere la diffusione per le vie linfatiche o la trombosi settica delle vene pelviche.

Gli esiti delle forme soltanto essudative, invece, sono in genere cicatriziali: anche questo però è importante perché si perde la motilità dell'utero, o viene compromesso il drenaggio venoso della pelvi con conseguente dolori ed edema che limitano notevolmente la vita di relazione.

Tromboflebite settica

Frequentemente letale ma rara (1% delle infezioni puerperali), e si associa spesso a cellulite. Sono interessate le vene utero-ovariche, quelle del legamento largo e a volte le ipogastriche. Le iliache e le vene degli arti inferiori sono a volte interessate successivamente.

Fattori predisponenti sono:

- Stato ipercoagulativo del puerperio (4-8 settimane)
- Infezioni batteriche

Il trombo può sciogliersi e ricanalizzarsi dopo l'infezione o diventare sede di colonizzazione batterica e produzione di emboli settici a distanza (che vanno poi ai polmoni e alle valvole cardiache, e da qui a tutto il corpo).

I sintomi sono quelli aspecifici (febbre, brividi) e in fase successiva i segni di embolizzazione polmonare e di endocardite.

Una tromboflebite settica deve essere sospettata davanti ad un quadro di febbre intermittente con brivido, specie se coesistono segni di ipertensione polmonare e di ristagno ematico agli arti inferiori. Davanti a questi quadri è importante un eco doppler dei vasi pelvici.

Il trattamento è la terapia antibiotica ed anticoagulante; i quadri resistenti possono essere trattati con la legatura di vene infette e l'applicazione di un filtro cavale.

Peritonite

Complicazione di quasi tutto, ma più frequentemente di ascessi o di endometriti. Può essere generalizzata o localizzata alla pelvi (ascesso dello scavo del Douglas).

I sintomi sono tipici, nella forma pelvica può mancare l'addome a tavola.

Setticemia

Forma più grave delle infezioni diffuse, si forma per la peritonite o la tromboflebite settica (più spesso). Si arriva rapidamente al quadro dello shock settico (ad alta gittata) e la prognosi è quasi sempre infausta soprattutto perché se si arriva a questi quadri estremi significa che i patogeni interessati sono resistenti ai trattamenti.

Profilassi delle forme infettive

- Correggere anemie e carenze nutrizionali in gravidanza
- Evitare i rapporti sessuali negli ultimi gironi prima del parto
- Bonifica di tutti i focolai di infezione, anche banali, in tutto il corpo (foruncoli, patercecci)
- Limitazione delle esplorazioni vaginali durante il travaglio
- Lavaggio e clisma evacuativo all'inizio del travaglio
- Rapidità del parto (più è rapido, meno rischi settici ci sono)
- Igiene dei genitali nel puerperio

Terapia

Nelle forme localizzate è opportuno iniziare la terapia specifica dopo l'antibiogramma, in quelle diffuse iniziare con associazioni a largo spettro.

Negli stati settici si deve astenersi dall'allattamento al seno.

Le raccolte ascessuali vanno drenate (o con colposcopia per raggiungere lo scavo del Douglas, o per via transcutanea).

Nei casi rari di infezione da gangrena gassosa è indicata l'isterectomia.

PATOLOGIA FLOGISTICA DELLA MAMMELLA

Ragadi

Precedono frequentemente i quadri più importanti, ossia le linfangiti e le mastiti.

Sono molto fastidiose per la puerpera e fanno male quando il neonato si attacca al capezzolo: dalle ragadi entrano i germi che provocano la maggior parte delle mastiti.

La profilassi è la riduzione della durata della poppata e dopo di essa la pulitura e l'asciugatura accurata del capezzolo.

Una volta formata bisogna sospendere l'allattamento e applicare pomate cicatrizzanti.

Linfangite

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

Infezione dei linfatici della ghiandola, in genere da germi penetrati attraverso una ragade: si osservano le strie rosse linfangitiche che dirigono verso l'ascella e la palpazione di linfonodi dolenti nel cavo ascellare. L'epoca più frequente di insorgenza è verso il 10°-20° giorno di allattamento, febbre modesta, dolore costante.

Dura in genere molto poco (24-48 ore) e si risolve con l'applicazione di impacchi caldo-umidi

Mastite

- **Da stasi:** ristagno di latte nei dotti galattofori, con proliferazione di germi. Il ristagno può essere anche indotto dal dolore provocato da ragadi, che provocano la colonizzazione del dotto. C'è iperemia della mammella, dolore locale e scarsa febbre. La spremitura della mammella e l'uso di ossitocina sono la terapia.
- **Parenchimatosa:** sempre preceduta da galattoforite; i germi arrivano al tessuto ghiandolare dai dotti galattofori, e nell'area corrispondente si verifica iperemia, congestione, edema, infiltrazione leucocitaria, essudazione fibrinosa. Infine il tessuto si colliqua e si ha un ascesso.
- **Interstiziale:** i germi arrivano seguendo le vie linfatiche (anche qui a partire da una ragade). Si verifica un flemmone sotto la zona areolare che in seguito evolve verso l'ascesso. In secondo tempo si estende al resto della mammella

Sia nelle forme parenchimatose che in quelle interstiziali la mammella è tumefatta, arrossata e tesa. Il dolore alla palpazione è intenso, ed è anche spontaneo. La febbre è sempre presente, elevata. Si devono asportare le raccolte ascessuali, e lasciare un drenaggio per 24 ore. Se nelle fasi iniziali si inibisce farmacologicamente la lattazione, si può evitare l'ascesso e quindi il drenaggio chirurgico.

METORRAGIE DEL PUERPERIO

Si ha quando la lochiazione si mantiene francamente ematica per 8-10 giorni dopo il parto (precoce) o quando dopo un certo periodo di tempo compare una emorragia anormale (tardiva).

Talora la prima mestruazione dopo il parto è molto abbondante ed assume i caratteri di una emorragia.

Forme precoci

Si accompagnano a scarsa involuzione uterina, e sono dovute a:

- Atonia uterina dovuta alla pluriparità
- Fibromi
- Ritenzioni di lembi di membrane amniotiche
- Ritenzione di frammenti di placenta
- Distacco di trombi nell'area di inserzione della placenta

A volte attorno ad uno di questi frammenti che rimane attaccato all'utero si forma una stratificazione di fibrina, formando il così detto "polpo fibroso". Questo è un ostacolo meccanico all'involuzione dell'utero, cos' che soventi il canale cervicale rimane aperto, e si instaura una endometrite. Il risultato è che la trombosi dei vasi dell'area placentare è ritardata, oppure i trombi già formati si staccano, e si crea la metrorragia.

Forme tardive

Sono anch'esse spesso causati da residui placentari o da distacco di trombi, ma anche da lacerazioni traumatiche (anche da coito), o da altre cause.

La terapia, di entrambe le forme, è al solito la prescrizione di farmaci uterotonici e, se questo non basta, la revisione della cavità uterina.

MALATTIE TROMBOTICHE DEL PUERPERIO

La predisposizione alla trombosi nella puerpera è nota.

Si possono avere:

→ **Flebotrombosi puerperale:** localizzata per lo più agli arti inferiori, ma anche alle vene pelviche o altri distretti. Questa forma superficiale riconosce spesso una causa non infettiva, e si instaura in genere nella seconda settimana di puerperio. Ci sono segni precoci, poco evidenti, come:

- Lieve tachicardia e rialzo termico
- Dolori pelvici vaghi, disuria, pollachiuria, congestione emorroidaria
- Lieve aumento della circonferenza di un arto

- Dolori puntori toracici (da microembolia)

Se si instaura subito una terapia anticoagulante, in genere si evita la tromboflebite manifesta

→ **Tromboflebite:** è la trombosi delle vene profonde, con i suoi sintomi tipici, e la possibilità di evoluzione in embolia polmonare.

GESTOSI

Le gestosi sono un gruppo di malattie della gravidanza accomunate dalla comparsa di ipertensione.

Si distinguono tre quadri clinici progressivi:

- **Preeclampsia** (detta anche gestosi EPH dall'associazione di edema, proteinuria, ipertensione)
- **Eclampsia imminente**
- **Eclampsia convulsiva**

Non si è ancora stabilito esattamente la causa di insorgenza di questa sindrome, che compare appunto con il quadro della preeclampsia, caratterizzato da:

- Edemi (prima dell'edema si ha un aumento significativo del peso corporeo. Aumenti superiori a 500 g la settimana dopo la 20° settimana inducono il sospetto)
- Proteinuria (>0,5 g/l)
- Pressione arteriosa. Si valuta la pressione arteriosa media (diastolica + 1/3 della differenziale), che per essere diagnostica deve essere almeno di 105 mmHg, o comunque maggiore di 20 mmHg rispetto al valore abituale

Fra i tre sintomi, gli edemi sono meno importanti perché possono avere altre cause.

→ La preeclampsia è detta anche "gestosi sintomatica", in quanto non sono presenti altre alterazioni oltre ai tre sintomi cardini (tutti o uno dei tre).

→ L'eclampsia imminente, invece, è caratterizzata dalla presenza di altri sintomi, come:

- Cefalea (frontale in genere)
- Disturbi visivi (scotomi, fosfeni, diplopia)
- Disturbi addominali come vomito centrale
- Dolore addominale "a barra"

→ L'eclampsia convulsiva viene riservata alla condizione in cui si hanno uno o più attacchi convulsivi con perdita di coscienza. Può essere anche mortale.

PATOGENESI

Molto complessa; fondamentalmente si ha un circolo vizioso a livello del quale si inseriscono una serie di condizioni coadiuvanti esterne.

Il primum movens di questa patologia, perciò, può essere uno qualsiasi dei fattori scatenanti.

Lesioni placentari

In genere inizia da una **lesione placentare, derivata da una insufficiente perfusione uterina.**

Questa lesione può essere piuttosto aspecifica, e riguarda in genere la formazione di infarti o ematomi, la necrosi dei villi, la degenerazione fibrinoide delle arterie placentari.

Questa degenerazione della placenta comporta diverse complicazioni:

- Sofferenza fetale fino alla morte
- Tendenza al distacco di placenta

La lesione placentare porta all'eclampsia attraverso **l'immissione in circolo di microemboli trofoblastici** (cioè di materiale colliquato del trofoblasto) che si riversano nel torrente circolatorio materno.

Le cause concomitanti di eclampsia che agiscono a questo livello sono:

- *Elevato tono uterino*
- *Maggiore esigenza di perfusione (gemelli)*

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

- *Aumento della massa del trofoblasto (diabete, mola idatiforme)*
- *Alterazioni della vascolarizzazione placentare (diabete, aterosclerosi, ipoplasia uterina)*

A questo proposito sembra ultimamente essere importante una alterazione della invasione della placenta stessa da parte delle arterie spirali uterine e delle modificazioni (in particolare aumento del diametro) che questi vasi devono subire per nutrire efficacemente la placenta.

Lesioni glomerulari

I microemboli trofoblastici che si determinano nelle lesioni placentari si fermano naturalmente a livello polmonare. Qui si ha l'esposizione di questi emboli, il cui materiale ha elevata attività trombolastica, al plasma. Si forma di conseguenza l'attivazione della cascata coagulativa e un aumento della fibrina circolante. Questo processo è definito **CID a lento decorso**.

Fattori che intervengono a questo livello sono:

- *Alterazioni della coagulazione ematica*

Il maggior danno la CID lenta lo provoca a livello renale, proseguendo il circolo che porta all'eclampsia come vedremo fra un attimo.

Oltre a questo, però, **in presenza di particolari fattori scatenanti si può avere già a questo livello l'eclampsia convulsiva**.

Infatti in presenza di CID del distretto cerebrale si ha **eclampsia convulsiva**, specialmente se sono presenti rapide variazioni della temperatura e della pressione atmosferica.

La CID si diffonde danneggiando gli endoteli (compreso quello renale, dove fa i danni maggiori) e provocando quindi un ulteriore aumento della tendenza alla aggregazione piastrinica e alla CID (ulteriore circolo vizioso).

In genere comunque si hanno lesioni renali, corrispondente ad una glomerulite da accumulo di profibrina (prodotto di degradazione del fibrinogeno) nella membrana basale.

La conseguenza immediata di questo è una **riduzione della filtrazione glomerulare, ritenzione di sodio e acqua**.

Questo è primitivamente responsabile di edema e aumento di peso dell'eclampsia.

Le cause che agiscono a questo livello sono le malattie renali preesistenti.

Attività renina-angiotensina

Il sistema renina-angiotensina si attiva per via della riduzione della filtrazione glomerulare, provocando un peggioramento della sintomatologia ipertensiva e del danno endoteliale

Agiscono a questo livello:

- *Ipertensione preesistente*
- *Alterazione dell'equilibrio di produzione dell'angiotensina (dato dagli estrogeni)*

Danno endoteliale

Le pareti dei piccoli vasi sono danneggiate dai prodotti di degradazione della fibrina, dai metaboliti tossici non più filtrati dal rene.

Questo comporta:

- Vasocostrizione generalizzata
- Aumento della permeabilità vascolare con aumentata viscosità ematica
- Ipertensione arteriosa

Questi fattori contribuiscono ad aggravare sia l'insufficienza di filtrazione renale che l'ipossia placentare, chiudendo il cerchio.

PREDISPOSIZIONE E FATTORI DI RISCHIO

Alla gestosi c'è una predisposizione familiare, ma anche un mucchio di altri fattori di rischio che si inseriscono a vari livelli nel circolo vizioso testé descritto.

- Ipertensione essenziale
- Diabete e obesità
- Stati di ipercoagulabilità ematica
- Malattie trofoblastiche e idrope fetale
- Gravidanze multiple
- Resistenza all'insulina
- Rapide variazioni di pressione atmosferica e di temperatura
- Abuso di sostanze voluttuarie
- Malformazioni utero-placentari
- Fumo di tabacco
- Impianto placentare anomalo

Altre condizioni, meno importanti, sono immodificabili, come la placenta emcoriale, la stazione eretta, la condizione di nullipara (l'eclampsia è più frequente al primo parto, ed è dovuta all'ipoplasia uterina che facilita l'anossia placentare), la gravidanza multipla.

Il rischio di ricorrenza della gestosi nelle gravidanze successive dipende dalla precocità dell'esordio della sintomatologia nella gravidanza precedente.

CLINICA

Preeclampsia (gestosi EPH sintomatica)

- **Edema:** se isolato è poco indicativo. Talvolta è proporzionale alla gravità della malattia
- **Eccessivo aumento di peso:** deriva dall'edema, ed è eccessivo oltre 500g oltre la 20° settimana. Ancor più indicativo se assume un andamento improvviso, perché è più facile che dipenda da un aumento della ritenzione idrica
- **Proteinuria:** in genere maggiore di 0,3-0,5 /l. Cilindri e globuli rossi nelle urine sono ancora più indicative di danno renale

Dal punto di vista clinico sono ancor più evidenti l'**ipertensione** e il **vasospasmo**.

Si deve tenere presente che la pressione subisce quasi sempre un abbassamento nel primo trimestre e quindi a volte si può mascherare.

L'entità della proteinuria e dell'ipertensione è quasi sempre proporzionale alla gravità della malattia

Le alterazioni elettrolitiche sono abbastanza importanti:

- Aumento dell'acqua corporea totale e del sodio
- Aumento del calcio intracellulare
- Aumento dell'ematocrito e della concentrazione di emoglobina (perché c'è sì aumento dell'acqua totale, ma siccome l'endotelio è danneggiato, questo aumento si riversa nei tessuti a formare l'edema, e il plasma si ritrova concentrato). Per questo motivo la preeclampsia può mascherare una anemia anche importante.

Le alterazioni della funzione renale sono:

- Prima di tutto uricemia (indice più precoce)
- Poi creatinina, azotemia

Il danno placentare si può esprimere con un aumento di HCG, xantina e ipoxantina.

Altre alterazioni possono essere:

- Emorragie retiniche da vasocostrizione (rara, prognosi sfavorevole)
- Miocardiopatia gestosica
- Alterazioni ematologiche (emoconcentrazione, piastrinopenia)

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

La preeclampsia evolve in maniera insidiosa verso l'eclampsia imminente alla quale la paziente arriva spesso senza nemmeno accorgersi.

La prognosi immediata è buona, specie se presa precocemente e seguita attentamente; per il feto le cose sono meno agevoli, e infatti il rischio di danneggiamento fetale e di morte uterina è alto, per via dei consistenti danni che la placenta subisce anche in questa fase (rischio di morte endouterina 2-3 volte della popolazione sana).

Eclampsia imminente

Si accentua tutta la sintomatologia già descritta più si aggiungono:

- Cefalea gravativa
- Disturbi visivi
- Dolore epigastrico a barra (edema del parenchima epatico, rigonfiamento della glissoniana)
- Aumento del distacco di placenta

Nell'eclampsia imminente, fase di passaggio verso la forma convulsiva, può avere ancora un prognosi buona se si interviene in tempo (in poche ore passa alla forma convulsiva).

Per il feto la prognosi è sempre sfavorevole (mortalità 15%, morbilità molto più elevata).

In ogni forma di gestosi, quando si ha il parto (o la morte ed espulsione del feto) la sintomatologia migliora e spesso scompare del tutto.

Ogni feto maturo può essere fatto espellere se le condizioni della madre ne minacciano la sopravvivenza.

Eclampsia convulsiva

Sindrome terminale della gestosi, gravissima, caratterizzata dalla comparsa di convulsioni e coma, precedute da prodromi.

L'eclampsia convulsiva è improvvisa perché i sintomi delle fasi precedenti possono passare inosservati, e dipende molto probabilmente da una ipereccitazione neuronale dovuta ad una sommazione fra le alterazioni della depurazione ematica e la CID intravascolare nel cervello.

Ogni accesso eclampico è caratterizza da quattro fasi:

- **Periodo prodromico:** accentuazione dei sintomi dell'eclampsia imminente, più disturbi sensoriali o alterazioni di coscienza
- **Periodo di invasione:** molto breve, si hanno contrazione involontarie dei muscoli mimici e perdita di coscienza
- **Attacco tonico clonico tipico (vedi epilessie, neurologia)**
- **Coma**

Nelle forme più gravi al coma seguono altri attacchi tonico clonici, in uno stato di male eclampico che ha una prognosi molto grave.

L'attacco eclampico non sempre provoca la morte della madre (0-10% mortalità), specie se si instaura un trattamento di emodialisi precoce. Spesso è seguito dal travaglio del parto, in genere regolare anche se la madre è in coma.

Dopo il parto, la sintomatologia regredisce rapidamente, ed entro 48 ore si ha il recupero dal coma e l'assenza di convulsioni. Il recupero è completo in qualche giorno.

Anche se il feto muore la madre recupera, persino se non viene espulso.

Le complicanze sono rare, e sono:

- Sintomi psicotici transitori
- Accidenti cerebrovascolari
- Trombosi dei vasi cerebrali
- Edema polmonare acuto
- Distacco di placenta
- Coagulopatia da consumo
- Insufficienza cardiaca o epatica.

TERAPIA**Profilassi**

- Riposo fisico e psichico
- Dieta con apporto calorico ridotto
- Restrizione di sodio

Trattamento dell'obesità, del diabete, dell'ipertensione. Evitare sbalzi di temperatura e di pressione, evitare la stazione eretta eccessiva.

Può essere importante integrare l'apporto dietetico di calcio.

Alcune prove predittive permettono di capire se una paziente ha il rischio di sviluppare una gestosi tardiva, e si basano sul dosaggio di angiotensina II e sul controllo circadiano della pressione arteriosa.

Preeclampsia ed eclampsia imminente

- Riposo prolungato a letto (riduce l'ipossia placentare, migliora l'irrorazione renale)
- Dieta iposodica e ipocalorica
- Controllo metabolico ed elettrolitico, con somministrazione di liquidi o elettroliti per compensare le alterazioni
- Controllo della funzione intestinale: migliorare sempre l'evacuazione con blandi lassativi

→ I sedativi si danno nei casi lievi, in genere benzodiazepine (diazepam), mentre nell'eclampsia imminente si usa la fenitoina.

→ Un altro capitolo importante della terapia è quella antipertensiva.

Si possono utilizzare anche farmaci attivi sul SNC che però hanno anche azione antipertensiva periferica, come:

- Clonidina: oltre che sul SNC ha azione sugli alfa 2 adrenergici e frena la scarica ortosimpatica, diminuendo le RVP selettivamente senza effetti sul cuore
- Metildopa: agisce anch'essa sui recettori alfa 2 adrenergici

Altri antipertensivi sono:

- Beta bloccanti (atenololo, metoprololo)
- Calcio antagonisti (nifedipina)
- Sali di magnesio (solfato di magnesio), che riducono la conduzione e la contrattilità miocardica, la contrazione della muscolatura liscia, e l'aggregazione piastrinica. Per l'effetto sulla contrazione uterina, il solfato di magnesio può anche essere utilizzato come inibitore delle contrazioni nel parto precoce
- ACE inibitori
- Diuretici

Nell'ipertensione non modificabile e resistente, si usano diazossido, sodio nitroprussiato e nitroglicerina

→ Un altro tipo di trattamento è quello con eparina: infatti la patogenesi della malattia prevede una alterazione del microcircolo, aumento di aggregazione piastrinica, aumento del fibrinogeno.

L'eparina viene utilizzata a 5000 UI due volte al giorno. Nelle forme gravi può essere aumentata

Il trattamento a lungo termine della preeclampsia con questi presidi, sebbene abbia significativi benefici per la madre, riesce a fare poco per il feto. In genere il trattamento inizia a 150/100, e lo scopo principale è quello di tenere sotto controllo le funzioni emodinamiche materne fino all'espletamento del parto, che è **l'unica vera terapia dell'eclampsia**.

Tuttavia è importante mantenere il controllo e la terapia anche nel puerperio, in quanto non sempre, e non subito, il miglioramento è del tutto risolutivo.

Il parto nella preeclampsia o eclampsia imminente

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

Se il neonato è sufficientemente maturo, il parto è a vantaggio sia di lui che della madre.

Se invece il neonato non è maturo, per il feto potrebbe essere necessario temporeggiare: si deve allora fare un rapporto fra rischi e benefici tenendo presente

- Il danno da prematurità
- Il danno da ipossia fetale che si ha in utero

Questa valutazione è molto complessa e si deve fare caso per caso. Se le condizioni materne sono dominabili con la terapia e non vi sono segni di sofferenza fetale, è bene aspettare fino almeno alla 34° settimana; al termine della 40° se non inizia spontaneamente il travaglio è bene indurlo.

Se le condizioni materne si aggravano prima della 34° settimana, si tende ad aspettare, se possibile, questo termine.

Se ci sono segni importanti di sofferenza fetale, conviene, anche in presenza di sintomatologia materna controllabile, interrompere la gravidanza alla 26° settimana.

Se le condizioni materne sono vicine all'eclampsia convulsiva, *in ogni caso è bene indurre il parto: la mortalità fetale nell'eclampsia convulsiva è altissima, e in questo modo si riesce almeno a salvare la madre.*

In assenza di distocia fetale, in tutte queste condizioni è bene fare il parto per via naturale: nell'eclampsia questo procede spedito e rapido, semmai aiutato dall'ossitocina che ha, di per sé, un'azione di ipertensiva modesta che comunque può essere tollerata.

Le indicazioni al cesareo in queste condizioni sono:

- Evidente sofferenza fetale, espletamento per via vaginale prolungato
- Nullipare in cui l'ossitocina non provoca effetti soddisfacenti
- Paziente con eclampsia imminente

Il rischio di mortalità materna, nel cesareo in gestosi, è maggiore che nella popolazione generale.

Eclampsia convulsiva

Oggi la mortalità materna per eclampsia è decisamente bassa (0-3%), quella fetale più alta (10-16%) nelle statistiche dei centri più attrezzati.

Quando si ha l'eclampsia convulsiva si deve:

- Interrompere le convulsioni ed *in ogni caso* espletare il parto
- Ridurre la pressione e l'edema cerebrale della madre
- Correggere il disordine metabolico
- Prevenire le complicanze materne
- Prevenire la mortalità e la morbilità perinatale

→ Anticonvulsivanti: benzodiazepine (lorazepam, fenitoina), solfato di magnesio, defenildantoina

→ Induzione del parto: ossitocina. Oggi si preferisce indurre il parto, in assenza di sofferenza fetale, 24 ore dopo che le convulsioni sono state controllate

→ Farmaci antipertensivi di emergenza: diazossido, nitroprussiato di sodio, nitroglicerina

→ Antiedemigeni: mannitolo in bolo o intratecale

→ Infusione di plasma o albumina umana per ridurre l'ipovolemia (ricordare che nell'eclampsia si ha edema nel terzo spazio). L'infusione di plasma migliora spesso anche la funzione renale

→ Il controllo metabolico si fa con correzione delle alterazioni elettrolitiche, trasfusione di sangue fresco eparinizzato.

ASPETTI PARTICOLARI

Puerperio

- Gli edemi si riassorbono nel giro di 24 ore (ed il fenomeno si accompagna a diuresi copiosa)
- La proteinuria diminuisce sensibilmente, entro 2 giorni ma non sempre si azzerava
- La pressione arteriosa si normalizza entro 2-3 giorni

I casi con riduzione parziale della sintomatologia vanno monitorati

Gestosi atipica

Pochissimi casi che compaiono prima delle 20 settimane di gestazione o dopo i 2 giorni di puerperio.

La prima evenienza nella maggioranza dei casi è secondaria alla presenza di una mola idatiforme misconosciuta. In questo caso la terapia è la rimozione della mola. Se la patogenesi è diversa, si fa un trattamento sintomatico fino ad epoca compatibile con la maturità fetale.

Le forme ad esordio tardivo si hanno in genere raramente, e i motivi sono sconosciuti. Probabilmente non si tratta nemmeno di vere e proprie eclampsie, ma di forme convulsive diverse. La terapia per queste pazienti è quella anticonvulsivanti.

Sindrome HELLP

Complicanza della preeclampsia, grave e non rarissima.

La sintomatologia completa si ricava dal nome della malattia (dannati inglesi!)

- Hemolysis
- Elevated
- Liver Enzymes
- Low
- Platets

In italiano, quella strana lingua dimenticata dai clinici, si dice emolisi, aumento degli enzimi epatici e piastrinopenia.

L'emolisi comporta anemizzazione e aumento della bilirubina; gli enzimi epatici più elevati sono le transaminasi e la LDH, la piastrinopenia deve essere inferiore a 100000/mm³

La presenza di tutti i sintomi della HELLP è rara (2-4% dei casi di preeclampsia), mentre le forme parziali si hanno anche nel 10-12% dei casi di gestosi.

Spesso si manifesta prima del parto, o nella prima settimana di puerperio.

I sintomi sono il dolore nell'ipocondrio di destra, segni di malessere generale, cefalea, nausea e vomito.

Molto spesso l'esordio è tumultuoso e si associa ad aumento della mortalità materna (fino anche al 20% dei casi) e fetale (10-50% dei casi). Le forme parziali regrediscono se viene espletato il parto, quelle complete anche ma più lentamente.

La terapia è sintomatica.

CARATTERISTICHE DEL NEONATO

ADATTAMENTO NEONATALE

Modificazioni che si verificano nel neonato dopo l'espulsione dal canale del parto per renderlo idoneo alla vita autonoma.

Quelle più vistose si verificano nei primi minuti, e la stabilità viene gradualmente raggiunta in 24-48 ore.

Adattamento cardiocircolatorio

La circolazione fetale si modifica per via di due fattori: il crollo pressorio della vena ombelicale e del dotto di Aranzio, e l'aumento della capacità del circolo polmonare.

Questo fa sì che la pressione crolli nell'atrio destro e aumenti nel sinistro, con il collabimento (e la successiva chiusura) del forame ovale.

Anche il dotto di Botallo, quindi, viene disertato dal flusso ematico e si atrofizza.

L'esclusione della placenta è un fenomeno quasi istantaneo, l'apertura del circolo polmonare impiega pochi minuti.

La chiusura completa delle vie ematiche fetali richiede diversi giorni

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

La chiusura anatomica del dotto di Botallo e del forame ovale può seguire anche di anni la chiusura funzionale (questa si verifica per via del fatto che l'aumento dell'ossigeno nel sangue che passa nel dotto con l'inizio della respirazione polmonare induce una costrizione attiva).

Per questo motivo si ha la possibilità di instaurare shunt anche per diverso tempo dopo la nascita.

La frequenza cardiaca diminuisce durante il travaglio, aumenta rapidamente dopo il primo vagito (con evidenti irregolarità di ritmo), dopo compare una fase di diminuzione progressiva e infine un nuovo aumento, alla fine del quale (siamo in seconda giornata) si stabilizza fra i 120 e i 140.

Apparato respiratorio

Il passaggio attraverso il canale del parto provoca la compressione toracica e la spremitura del liquido dai polmoni, e dopo il passaggio la riespansione della cavità toracica con aspirazione di aria. In pratica il primo atto respiratorio, nel parto naturale, è molto facilitato.

In ogni caso il primo atto è preceduto da una apnea fisiologica di pochi secondi, e viene posto in atto per una serie di stimoli:

- Stimolazione tattile
- Brusco raffreddamento della superficie cutanea
- Ipossia
- Ipercapnia
- Stimolazione dei chemocettori periferici

I primi atti richiedono notevole quantità di energia per espandere i polmoni e le pressioni vanno da -70/40 mmHg fino a +20 in espirazione: infatti nei primi atti espiratori la glottide è parzialmente chiusa per un riflesso che probabilmente serve a favorire l'espansione delle vie aeree.

Dopo i primi 3-4 atti i valori pressori si stabilizzano attorno alla norma.

Ovviamente tutto questo se il surfactante è normale.

Quindi le modificazioni della respirazione sono:

- Apnea fisiologica (5-30 sec)
- Atti respiratori discontinui (gasping a 15/min)
- Attività respiratoria continua rapida (anche fino a 80/min, per 1-2 minuti)
- Normalizzazione a ritmi fisiologici neonatali (40/min)

Adattamento di altri organi

- Equilibrio acido/base: passa da una certa acidosi metabolica fino a valori normali attorno alla 6° ora
- PO₂: rimane inferiore a quella adulta fino alla 12° ora
- Glicemia: fino alla 12° ora rimane a livelli vicini a quelli neonatali, circa la metà di quelli adulti
- Temperatura: superiore a quella materna alla nascita; subisce una diminuzione fisiologica entro la prima ora (1°C), e si normalizza attorno alla 5°-6° ora attorno ai 37°
- Iperattività motoria, accentuata reattiva agli stimoli, ipertono muscolare sono fisiologici nella prima ora.
- Peristalsi: inizia abitualmente nella prima fase di sonno. La prima espulsione di meconio avviene attorno alla 2°-5° ora, è patologico dopo le 24 ore di attesa.
- La funzione vescicale inizia in un momento variabile fra i primi minuti e la 24° ora

PRIME CURE AL NEONATO

Dopo la nascita viene messo in un piano vicino alla madre (alla quale è legato dal cordone ombelicale). Viene aspirato il muco delle cavità orali e faringee, e poi rimane supino, in posizione lievemente declive con la testa in estensione: non appendetelo per i piedi come un coniglio sgusciato!

La recisione del cordone ombelicale ha un effetto notevole sulla massa sanguigna neonatale a seconda del momento in cui viene fatta: alla nascita il neonato deve essere tenuto al di sotto del piano in cui poggia la madre, per favorire il deflusso del sangue dalla placenta al feto. Il deflusso contrario, dal feto alla placenta, è dannoso e quindi **mai sollevare il neonato oltre la placenta.**

Per questi motivi la recisione viene fatta fra i 60 e i 180 secondi dopo la nascita, cosa che permette un trasferimento ematico del 90% dalla placenta al feto.

Tuttavia la recisione immediata è indicata:

- Nei neonati con funzioni vitali instabili, che devono essere rianimati, per evitare un sovraccarico ematico
- In caso di alloimmunizzazione materno fetale
- In caso di taglio cesareo

Il cordone viene tagliato con le forbici in un tratto fra due pinze emostatiche, lasciando un moncone fetale di 15-20 cm.

Il clampaggio del moncone fetale è importante (perché altrimenti si ha emorragia dall'arteria ombelicale), quello materno per evitare spruzzi di sangue dalla placenta.

Il moncone fetale può anche essere utilizzato come accesso venoso.

Dopo la recisione si lega con filo elastico e si recide il cordone eccedente a livello dell'ultima pinza, qualche tempo dopo il parto.

CARATTERISTICHE DEL NEONATO

→ Il peso alla nascita dipende da:

- Età di gestazione
- Stato dell'accrescimento endouterino
- Fattori costituzionali, razziali, ambientali
- Fattori materni

A partire da 29 settimane di gestazione, il peso raggiunto alla nascita diventa più importante, come fattore prognostico, dell'età gestazionale.

Il peso corporeo tende ad abbassarsi durante la prima settimana di vita (calo fisiologico) con un minimo nella 4°-5° giornata: sono patologiche riduzioni superiori al 10%.

Questo è dovuto soprattutto alla perdita di liquidi, all'emissione di meconio, alla mummificazione (!) del cordone ombelicale, all'alimentazione inizialmente insufficiente.

→ La cute neonatale è coperta da una secrezione biancastra (specie ai genitali e alle ascelle) fisiologica, dovuta alla secrezione delle ghiandole sebacee durante la vita endouterina.

E' abbondante soprattutto nei nati pretermine, e diminuisce in quelli a termine, e ha un significato protettivo per la cute, e non è bene rimuoverla con il primo bagno.

→ L'atteggiamento in flessione delle gambe e delle braccia, da ipertono piramidale, è fisiologico.

→ Altri aspetti caratteristici:

- Peli: sviluppo vario, i capelli possono esserci o meno, è fisiologico
- Torace: forma a botte, quasi circolare. Tutti i neonati sono macrocefali e macrosplancnici. Il cuore è sproporzionato rispetto ai polmoni
- Genitali: fimosi patologica nei maschi: nei nati a termine i testicoli sono in sede
- Sangue: poliglobulia, ematocrito 50-60%
- Emoglobina: $19,5 \pm 4$ g/dl, con 50-80% di HbF
- Ittero fisiologico del neonato, indiretto (insufficienza della glucoronazione epatica), che scompare entro 15 giorni. Tasso di bilirubina 2-3 ml%. Superiore a 16-20 mg% si ha il rischio di encefalopatia

La *crisi genitale* è un evento piuttosto frequente (60-70% dei nati a termine) dovuto al persistere in circolo di ormoni materni (soprattutto HCG, estrogeni e progesterone, prolattina).

Si manifesta verso i 3°-4° giorno di vita e raramente perdura oltre la 3° settimana.

Nelle femmine si ha tumefazione dei genitali esterni, con secrezione vaginale biancastra, talvolta francamente ematica (pseudomestruazione della neonata); l'utero è congesto, e sovente a carico delle ovaie si ha una maturazione parziale dei follicoli

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

Nei maschi si ha tumefazione dei genitali esterni.

In entrambi i sessi c'è una transitoria ipertrofia delle mammelle.

Il moncone del cordone ombelicale cade in 6°-7° giornata.

ALTERAZIONI DI POSIZIONE DELLA GRAVIDANZA

Si intendono tutte le condizioni patologiche in cui l'embrione si impianta in una sede diversa da quella classica endometriale.

In tal caso si parla di gravidanza ectopica (e non soltanto, come di solito si fa, quando è extrauterina).

GRAVIDANZA EXTRAUTERINA

Ogni embrione rimane 2-5 giorni nel canale tubarico, ma non si hanno fenomeni di impianto. Se si hanno delle reazioni di impianto al di fuori dell'endometrio, si parla di gravidanza:

- **Tubarica:** nella tuba, a sua volta distinta in:
 - Interstiziale, quando l'embrione si annida nella parte intramurale della tuba
 - Istmica: quando si ha nel tratto istmico della tuba
 - Ampolare: indovinate quando?
- **Ovarica**
- **Tubo-ovarica:** l'embrione si annida sull'estremo tubarico (ad esempio sulla fimbria)
- **Addominale:** quando l'embrione si impianta nella cavità peritoneale
 - **Primitiva:** quando è addominale fin dall'inizio
 - **Secondario:** quando si ha un primo impianto nella cavità tubarica o sull'ovaio, ma poi lo sviluppo avviene nell'addome
- **Intralegamentosa:** quando avviene fra le due pieghe del legamento largo. Sono tutte forme secondarie perché è necessaria una rottura del peritoneo perché l'ovulo vi entri
- **Vaginale:** del tutto eccezionale (forse è meglio che all'esame non lo dite neanche ☺)

Le gravidanze extrauterine hanno una frequenza nell'ordine di 100-150 casi su centomila. Questa frequenza aumenta negli ultimi anni.

Una lista di fattori di rischio è:

- Malattia pelvica infiammatoria di qualunque natura
- Sterilità o infertilità di qualsiasi causa
- Esecuzione di una gravidanza assistata
- Interventi chirurgici su pelvi e soprattutto tube
- Dietilstilbestrolo durante la vita uterina della madre
- Anticoncezionali interni o orali in caso di fallimento
- Fumo
- Irrigazioni vaginali frequenti
- Razza nera, età superiore a 35 anni

Tutti i procedimenti assistiti hanno un elevato rischio di impianto extrauterino.

Fra tutti i tipi di gravidanza ectopica è frequente la **tubarica** (97-98% dei casi). Nella tuba l'annidamento è principalmente ampollare (65%) piuttosto che istmico (20%) o in altre sedi.

Le gravidanze addominali sono rare (1,3%), quelle ovariche rarissime (0,7%). Nel caso non abbiate imparato a contare, nel Pescetto si ricorda che complessivamente le gravidanze addominali e ovariche sono il 2%. Odio quel dannato libro.

Patogenesi

Si hanno due tipi di meccanismi:

- Ritardo o deviazione del trasporto verso l'utero dell'embrione
- Accelerazione dello sviluppo dell'embrione

Il primo tipo di meccanismo è frequentemente dovuto ad una lesione stenotomica della tuba (anatomica, infiammatoria, chirurgica).

A volte la gravidanza tubarica si ha per un fenomeno di migrazione dell'ovocita nell'altra tuba, facendo il giro dall'esterno (migrazione esterna) o attraversando il fondo uterino e rientrando nell'altra tuba controsenso (migrazione interna).

In entrambi i casi il tempo di transito è lungo e l'ovocita inizia ad annidarsi quando si trova nella tuba.

Fattori che frequentemente ritardano la progressione dell'embrione sono:

- Tumori pelvici
- Esiti chirurgici
- Endometriosi
- Squilibri endocrini od emotivi particolarmente intensi (ammesso ma non dimostrato)

Il secondo tipo di cause non sono note, e in via solo ipotetica si pensa ad alterazioni genetiche od endocrine. A volte avviene anche (non si è sicuri) che l'ovocita venga fecondato nello scavo del Douglas (da spermatozoi velocisti) e poi entri nella tuba in fase di embrione, e lì si impianti.

L'impianto può avvenire soltanto dopo 4-5 giorni dalla fecondazione.

L'aumento della frequenza di gravidanze extrauterine degli ultimi anni è stato messo in relazione con la diffusione dell'uso di metodi anticoncezionali intrauterini (IUD), che impediscono soprattutto l'annidamento dell'embrione nell'endometrio, ma molto meno nelle tube: quindi pur non aumentando la frequenza assoluta di eventi extrauterini, tendono a selezionarli.

Evoluzione

Gravidanza tubarica

L'embrione si impianta sulla sommità di una plica tubarica (impianto colonnare) o sullo spazio fra le pliche (impianto intercolonnare). La seconda evenienza è rara.

In entrambi i casi il trofoblasto invade i tessuti sottoepiteliali, facilitato dalla lassità del connettivo e dalla carenza di reazione deciduale.

Nel corso del processo si erodono le pareti dei vasi e si hanno stravasi ematici nella tuba, o addirittura emorragia massiva (che di solito distrugge l'embrione per lavamento).

Nella successiva crescita del trofoblasto si possono avere varie evenienze:

- Regressione spontanea della gravidanza e riassorbimento dell'embrione e dello stravasato ematico (avviene in genere entro 6 settimane) → aborto tubarico interno
- Espansione dell'embrione nello spazio sotto la sierosa. Il sangue stravasato si apre una strada verso l'esterno della tuba e si riversa in cavità peritoneale, trascinando spesso anche l'embrione → aborto tubarico esterno (o propriamente detto)

Se l'aborto tubarico è completo e l'emorragia cessa, in entrambi i casi è possibile la guarigione completa. Se invece il sanguinamento prosegue si ha un ematocele nello scavo del Douglas.

Se invece l'embrione rimane nella tuba si ha una ematomolosa tubarica formata stratificazione di sangue che le si formano attorno.

Una evenienza più grave, invece, si verifica quando prima di rompersi la tuba raccoglie sotto la sierosa una notevole quantità di sangue, (oppure che si abbia da subito una emorragia di una arteria di un certo diametro) e in questo caso avremo la così detta "rottura intraperitoneale della tuba gravida", con emoperitoneo massivo acuto.

La gravidanza tubarica, a volte, può evolvere verso una forma addominale secondaria, anche dopo rottura della tuba.

Le gravidanze addominale secondarie sono rare; come quelle primarie, si ha la proliferazione del trofoblasto e l'inserimento dei villi coriali nel peritoneo, negli intestini, nel fegato. In questi casi il feto sopravvive anche per settimane, e a volte raggiunge uno sviluppo compatibile con la vita matura.

In caso di morte fetale il riassorbimento è possibile solo se non si è differenziato lo scheletro.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

Il corpo fetale involuto calcifica e prende il nome di litopedion; può rimanere asintomatico anche per tutta la vita. Sono comunque frequenti le complicazioni infettive ed emorragiche.

Forme extratubariche primitive

Sono la gravidanza ovarica e addominale primitive, quel 2% di chi non sa contare.

La tuba è indenne e non è coinvolta. Un certo numero di queste evolvono addirittura fino al secondo trimestre, alcune si trasformano in gravidanze addominali secondarie. Di solito si ha aborto precoce con formazione di ematoma o emoperitoneo.

La gravidanza addominale lascia indenni le tube e le ovaie, senza perforazione uterine. Valgono le cose dette per le forme secondarie.

L'utero e la gravidanza extrauterina

L'utero subisce i normali effetti dovuti agli ormoni gravidici: aumenta di volume, si ha la reazione secretiva, e a volte anche la reazione deciduale.

A volte si osserva una serie di modificazioni delle cellule epiteliali, caratteristiche e noiosamente istologiche, che sono indicative di una esistenza di gravidanza extrauterina. Questa reazione è detta di "Arias-Stella".

Dall'utero sono frequenti perdite ematiche.

Clinica

Il quadro è polimorfo e la sintomatologia insidiosa. La diagnosi è principalmente di esclusione. Si descrive il quadro clinico della forma tubarica, che differisce poco da quello delle forme più rare.

Integra in evoluzione

La fase di evoluzione indisturbata in genere procede per 7-8 settimane, durante le quali si hanno **gli stessi sintomi di una gravidanza uterina analoga**.

Successivamente compaiono dolori addominali, e scarse perdite dai genitali, dovute allo sfaldamento dell'endometrio che non ha lo stimolo del HGC (il trofoblasto ectopico ne produce poco). I test di gravidanza sono di solito positivi

Queste forme iniziali si vedono piuttosto bene con l'ecografia transvaginale (90% delle forme oltre 5 settimane).

Il sospetto si pone quando si ha:

- Test di gravidanza positivo
- Amenorrea di 5-6 settimane
- Mancata visualizzazione della camera gestazionale

In questi casi si fa l'eco transvaginale.

Se non si trova niente con questo esame, si può attendere monitorizzando la paziente, perché probabilmente si è trattato di un aborto interno di una gravidanza intra od extrauterina.

La forma addominale può dare una sintomatologia dolorosa solo molto più tardi, e anche questa va attentamente ricercata con l'ecografia.

Regressione spontanea non complicata

La regressione avviene in genere per la morte dell'embrione, più raramente per il distacco del sacco gestazionale e la sua caduta nell'addome.

La sintomatologia è assente o minima, e si riduce ad una metrorragia (sfaldamento dell'utero), con dolore poco caratteristico.

E' infatti un evento che frequentemente sfugge alla diagnosi

Interruzione spontanea complicata

E' l'evento più frequente, con discreta mortalità; tuttavia oggi, per la precocità della diagnosi, non sempre è una emergenza, e si mira non solo a salvare la vita alla donna ma anche a salvaguardare la fertilità e la tuba sede della gravidanza.

La sindrome classica comprende:

- Amenorrea più o meno lunga (fino all'interruzione della gravidanza) seguita da una metrorragia varia
- Presenza di sintomi gravidici
- Comparsa di dolori addominali lateralizzati, a volte con svenimento
- Sintomi aspecifici

L'amenorrea e il dolore, sintomi più importanti, sono a volte atipici.

All'esplorazione vaginale tipicamente si reperta un utero aumentato di volume, e il fornice vaginale posteriore molto dolente per la presenza di un versamento ematico nello scavo del Douglas.

I reperti possono essere incostanti

E' importante sapere che quando siamo davanti ad una gravidanza extrauterina si ha dolore che precede la metrorragia, nell'aborto è il contrario.

La sindrome può avere tre aspetti clinici:

- **Addome acuto**
- **Sintomi suggestivi in presenza di paziente stabile: (metrorragia, dolori addominali, aumento di volume dell'utero)**
- **Sindrome sfumata o atipica**

I sintomi sfumati o atipici sono frequenti soprattutto nelle forme di gravidanze addominali, dove l'annidamento è possibile e lo sviluppo spesso rimane indisturbato a lungo.

Diagnosi

- **HCG:** le forme extrauterine clinicamente manifeste vanno da 20 a 100000 mUI/ml, in genere più bassi che nelle forme uterine corrispondenti. L'ormone è dimostrabile nel siero già dopo 7 giorni dal concepimento, 3-4 giorni dopo nelle urine.
- **Imaging:** intanto si deve sapere che la metodica transvaginale dimostra la camera gestazionale uterina già quando l'HCG è attorno a 1000-1500 mUI/ml. Perciò in presenza di HCG positivo e assenza di camera gestazionale il sospetto è parecchio.

Se con le immagini si dimostra la camera gestazionale uterina, la diagnosi è esclusa.

Se non, si cerca per via transvaginale, e si riesce in genere a dimostrare una camera di 2mm, con età gestazionale di 30 giorni (solo 2 giorni di ritardo mestruale normale).

Fra i 30 e i 40 giorni tutte le gravidanze extrauterine sono virtualmente visibili; dopo i 40 è possibile vedere il battito embrionale.

Se comunque non si reperta la camera extrauterina si ha una diagnosi di probabilità quando ci sia un utero aumentato di volume, con endometrio ipertrofico ma senza sacco gestazionale, e un annesso aumentato di volume

La diagnosi differenziale deve tener conto di:

- Aborto di una gravidanza endouterina (metrorragia inizia prima dei dolori)
- Appendicite
- Annesite o salpingite acuta
- Torsione di cisti ovarica
- Emorragia da altre cause

Eventualmente tecniche diagnostiche invasive sono la laparotomia, la puntura esplorativa dello scavo del Douglas.

Terapia

→ **Trattamento di attesa**

Nella speranza di una regressione spontanea, si fa un trattamento di attesa. I criteri di selezione per questo trattamento sono:

- Stabilità o diminuzione della HCG

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

- Assenza di segni di rottura tubarica
- Assenza di battito fetale
- Condizioni stabili della madre

Il vantaggio di questo è evitare atti invasivi.

→ **Terapia medica**

Si possono usare actinomicina D e mifepristone per via sistemica, per via locale (laparoscopia o TV) il glucosio iperosmolare, il KCL, il metotrexate l'obiettivo di questo naturalmente è provocare l'aborto terapeutico della gravidanza extrauterina.

I criteri di ammissione sono:

- Esclusione di una gravidanza uterina
- Massa annessiale unilaterale di diametro inferiore a 4 cm
- HCG maggiore di 2000 mUI/ml

Oggi viene principalmente usato il metotrexate

→ **Terapia chirurgica**

In tutti gli altri casi, si opera (viva il chirurgo)

- **Gravidanza tubarica:** rimozione per via laparoscopica, più o meno conservativa a seconda delle possibilità, mirando a salvaguardare la tuba
- **Gravidanza ovarica:** ovariectomia, cercando il trattamento più conservativo possibile e di salvare la tuba (che se l'ovaio non c'è più serve a niente!)
- **Gravidanza addominale:** laparoscopia o laparotomia. Questo è il caso in cui è bene intervenire appena si scopre la gravidanza, limitando gli interventi di attesa, perché la sintomatologia complicata è difficile da specificare (si tratta di addome acuto in cui operare è meno sicuro che in elezione).

Nota

Anche nelle gravidanze extrauterine sono possibili più impianti simultanei.

La sintomatologia è la stessa, ma più grave e le complicanze sono parecchie.

Una cosa particolare è la possibilità che vi sia una gravidanza extra ed intrauterina contemporaneamente, evenienza rarissima ma spesso mortale perché è molto, molto difficile riconoscere la presenza delle due gravidanze.

GRAVIDANZA UTERINA CON IMPIANTO ECTOPICO

Gravidanza cervicale

L'impianto dell'embrione avviene nella mucosa del canale cervicale: questo avviene quando l'embrione ritarda il suo sviluppo, oppure il transito è accelerato.

E' rarissima, e non va oltre le 20 settimane per la scarsa distensibilità.

Le evenienze sono:

- Sviluppo verso il basso → aborto spontaneo con poca emorragia (quasi sempre inosservato)
- Sviluppo verso l'alto → possibile sviluppo del feto fino ad epoca anche vitale.
- Sviluppo nel canale cervicale del trofoblasto → erosione dei vasi sanguigni e facilmente emorragia importante

La diagnosi è ecografica: clinicamente se ne può avere il sospetto se il collo uterino si reperta particolarmente dilatato.

Accertata la diagnosi, si può vedere se la gravidanza prosegue verso l'alto, altrimenti si procede all'interruzione con mezzi farmacologici (metotrexate o KCL).

Gravidanza angolare

Annidamento in uno degli angoli tubarici della cavità uterina. E' molto raro, e in genere comporta l'aborto fra la 12° e la 20° settimana, più raramente la nascita del feto pretermine non vitale.

L'aborto spontaneo è uguale a quello di una gravidanza uterina normale, ma il sanguinamento è importante e l'utero risulta deformato a livello di uno degli angoli.

Il parto a termine, raro ma possibile, si complica sempre con l'incarceramento della placenta nel recesso angolare, e le difficoltà del secondamento e l'emorragia sono molto importanti (a volte si deve fare l'isterectomia).

Spesso la diagnosi precoce è possibile con l'ecografia.

In genere questo tipo di gravidanza *non si asporta*, ma si attende il parto pretermine o a termine, preparandoci alle complicanze del secondamento.

Gravidanza in corno uterino rudimentale

In caso di utero bicorni si può avere l'impianto in un corno incompleto, e quindi si ha l'aborto entro la 16^o settimana, o addirittura la rottura dell'utero.

Placenta previa

Condizione che deriva dall'annidamento a livello dell'istmo, ossia il confine fra l'estremo inferiore della cavità del corpo uterino e la cervice.

E' poco frequente, e si distingue in:

- Placenta pervia laterale: bordo a 3 cm dalla periferia dell'orifizio uterino interno
- Placenta pervia marginale: bordo a meno di 3 cm dall'orifizio interno
- Placenta pervia centrale: la placenta ricopre l'orifizio uterino interno

In qualunque tipo di questa placenta è frequente che si verifichi un distacco a mano a mano che il segmento uterino inferiore si espande durante il travaglio e ne consegue sempre una emorragia di sangue materno al momento del parto.

L'eziologia è principalmente il pregresso cesareo.

Fortunatamente, nella maggior parte dei casi la placenta si sposta verso l'alto durante la gravidanza, per via della crescita uterina, e molti casi si risolvono spontaneamente.

Si manifesta di regola nel terzo trimestre di gravidanza, in genere con emorragia esterna di sangue rosso vivo, che compare tanto più precocemente quanto più centrale è l'inserzione della placenta.

Nella placenta laterale compare frequentemente solo al travaglio.

Non si hanno né dolori né ipertono uterino.

La perdita deriva dal fatto che l'utero cresce, ma la placenta è inestensibile e quindi si distacca: il sangue è soprattutto materno (ma a volte può anche essere fetale).

Le emorragie successive diventano più gravi e più intense (difficilmente la prima è fatale), e si ha un progressivo stato di anemizzazione che alla fine, in un episodio fra i tanti, provoca collasso.

Se i vasi sono beanti, la donna può avere anche una embolia gassosa.

La placenta pervia dà problemi del secondamento, perché spesso la reazione deciduale della parte inferiore dell'utero è scarsa e i villi penetrano in profondità.

I ripetuti distacchi di placenta provocano deficit di ossigenazione fetale e addirittura lacerazione dei vasi fetali con possibili emorragie.

Inoltre il feto si presenta con elevata frequenza in maniera anomala, per via delle modificazioni del segmento uterino inferiore.

Attualmente la mortalità è bassa per la madre e anche per il feto, per via dell'intervento di cesareo e la possibilità di assistenza neonatologica: invece la morbilità è elevata per entrambi.

La **diagnosi** di placenta pervia è facilitata dal fatto che oltre la metà dei casi di sanguinamento nella seconda metà della gravidanza è dovuta a questa anomalia. Il sangue rosso vivo è indicativo.

La diagnosi poi è ecografica, transvaginale o addominale: l'esplorazione vaginale è sconsigliata, si può facilmente provocare una emorragia arteriosa massiva.

Infatti spesso si fa anche la sola eco addominale.

Diagnosi differenziale:

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

- Distacco di placenta: emorragia scarsa, sangue scuro, spesso gestosi, sempre contrattura uterina
- Rottura di varici del collo dell'utero o della vagina: si vedono le varici con lo speculum
- Poliposi o erosioni: si vedono
- Carcinoma della portio: si vede con la colposcopia

La **Terapia** è di solito di attesa almeno fino a 34 settimane se la sintomatologia è controllabile, con monitoraggio materno e fetale. E' importante la prevenzione dell'alloimmunizzazione nelle madri Rh incompatibili.

Il metodo di estrazione del feto è il taglio cesareo in ogni tipo di placenta pervia, a partire da 35 settimane.

ANOMALIE DI DURATA DELLA GRAVIDANZA

ABORTO

Definito come inizio spontaneo del travaglio che porta all'espulsione parziale o completa del prodotto del concepimento. Il feto, se presente, ha le seguenti caratteristiche:

- Peso inferiore a 500g
- Durata di gravidanza minore di 22 settimane oppure
- Lunghezza inferiore a 25 cm

In caso contrario si ha una nascita prematura, di bambino vivo (se presenta segni di vita come battito cardiaco, pulsazione del cordone, respirazione) o bambino morto, nel qual caso si parla di natimortalità.

Il termine delle 22 settimane, o di peso superiore a 500g è stato messo per fornire un riferimento alle statistiche sulla natimortalità.

Classificazioni

- **Fattori causali:**
 - Spontaneo
 - Provocato
- **Modalità dell'aborto:**
 - Completo → espulsione del feto (o embrione) e della placenta
 - Incompleto → parte del prodotto del concepimento viene trattenuto
 - Interno → non viene espulso niente per le prime 24 ore
- **Evoluzione clinica:**
 - Minaccia di aborto (possibile la regressione della sintomatologia)
 - Aborto inevitabile
 - Aborto in atto (espulsione del prodotto del concepimento)
 - Forme particolari:
 - Aborto settico (in genere da pratiche illegali "caserecce")
 - Aborto ricorrente (due o più aborti spontanei)
- **Epoca di gravidanza:**
 - Aborto embrionale (0-7 settimane)
 - Aborto fetale (8-13 settimane)
 - Aborto tardivo (13-21, o oltre 21 settimana, feto con anomalie gravi)³

Nell'aborto embrionale si ha prima la morte dell'embrione, e poi il distacco e l'espulsione. Nell'aborto fetale si ha un vero e proprio parto "in miniatura", e a volte il prodotto espulso può essere ancora vivo anche se per poco tempo.

³ In realtà oltre le 21 settimane non si dovrebbe parlare di aborto, ma si usa questa dizione se le anomalie del feto espulso sono molto gravi

Patogenesi

Ogni gravidanza ha un rischio di esitare in aborto spontaneo del 10-15%, rischio che diminuisce con le settimane.

Il rischio è minore per le donne giovani e aumenta in base agli aborti presenti in anamnesi.

- **Cause genetiche:** circa 2/3, come meccanismo di selezione naturale. Sono abortigene le anomalie di numero di cromosomi, in genere da errori di gametogenesi o più raramente dovute alla non disgiunzione delle prime meiosi o da doppia fecondazione.
- **Difetti della fase luteinica:** il corpo luteo secerne PG per le prime 5 settimane della gravidanza, finché il trofoblasto inizia la sua attività. Il progesterone del corpo luteo è essenziale per l'annidamento dell'embrione. Qualsiasi causa che diminuisce l'azione del corpo luteo può produrre aborto, ma non sembrano efficaci le terapie "protettive" con progesterone nelle prime fasi della gravidanza.
- **Malattie materne:** sono state chiamate in causa:
 - Iperpiressia
 - Policitosi ovarica → disfunzione del corpo luteo
 - Ipo e ipertiroidismo grave
 - Diabete mellito
- **Infezioni locali:** si ha sia per l'infezione diretta dell'embrione, che per la reazione difensiva delle strutture vicino (soprattutto INF, che stimola l'esposizione di antigeni sul trofoblasto e scatena una reazione autoimmune a suo carico).
- **Anomalie uterine:**
 - sinechie endouterine (di solito provocano sterilità)
 - malformazioni dei dotti di Muller (annidamenti difettosi o difetti di vascolarizzazione)
 - Utero setto
 - Fibromi uterini
 - Traumi e interventi che compromettono la funzionalità del collo e istmo uterino
 - Incontinenza della cervice uterina
 - Esiti di interventi chirurgici sull'utero
- **Agenti chimici e fisici:**
 - Tossici ambientali nelle prime fasi della gravidanza
 - Avvelenamenti con sostanze ecoboliche
 - Farmaci (metotrexate, mifepristone, prostaglandine)
 - Fumo di sigaretta
 - Esposizione a raggi X
 - Traumi fisici
 - Biopsia dei villi coriali
- **Cause immunologiche**
 - Meccanismi autoimmuni (tutte le malattie autoimmuni aumentano la frequenza di aborto)
 - Meccanismo alloimmuni
- **Cause ematologiche:** la deposizione della fibrina è importante nella ristrutturazione dei tessuti durante l'annidamento della placenta e del trofoblasto.
 - Deficit del fattore XIII
 - Deficit di antitrombina III
 - Trombocitemia essenziale
- **Alterazione embrionali di crescita e differenziazione**
 - Disturbo della massa cellulare interna (che formerà l'embrione) → si formano solo le cellule del trofoblasto e avremo la così detta "gravidanza biochimica", con solo aumento di HCG ma rapida involuzione della camera gestazionale
 - Anomalie di differenziazione o di funzione del trofoblasto
- **Fattori psicologici**

CLinica

Minaccia di aborto

Perdita di sangue dai genitali e dolori in una donna con segni di gravidanza in atto.

La perdita di sangue, dovuta a microdistacchi di tessuto coriale, è di solito scarsa e intermittente. Il sangue è rosso vivo se viene emesso immediatamente, rosso scuro se si è formata, prima, una raccolta ematica sotto il trofoblasto.

Le raccolte ematiche possono staccare la placenta e allora avremo una emissione rosso scuro che poi diventa rosso vivo: questo è prognosticamente sfavorevole.

L'esame vaginale è negativo (positivo per gravidanza), le speculum conferma il sanguinamento dal canale cervicale, esiste un livello basso di HCG per l'età gestazionale.

- Nella minaccia di aborto il canale cervicale non è pervio, mentre nelle forme successive (aborto inevitabile e in atto) è parzialmente pervio al dito
- La diagnosi definitiva si fa con l'ecografia

La minaccia di aborto, nella metà dei casi, si limita alla metrorragia e poi la gravidanza prosegue indisturbata, specie se l'ecografia dimostra reperti gravidici normali e un embrione sano (probabilità di successo 95%).

Infatti la metrorragia in questi casi non è dovuta a desquamazione dell'endometrio, ma alla rottura di qualche vaso uterino.

L'orifizio cervicale può non essere pervio anche per l'aborto già avvenuto, in quanto il canale cervicale si richiude dopo l'espulsione del prodotto del concepimento. In questo caso il sanguinamento rosso vivo e continuo fa da solo diagnosi di aborto.

La diagnosi differenziale con la gravidanza extrauterina è facile, per il fatto che c'è:

- Volume uterino minore alla durata della gravidanza
- Dolore unilaterale, e precedente il sanguinamento
- Accentuata dolorabilità del fornice vaginale posteriore (per sanguinamento nello scavo del Douglas)

In alcune gravidanze plurime, l'aborto di uno dei feti può essere confuso per una minaccia d'aborto.

L'ecografia può anche essere usata per stadiare la gravidanza, per misurare la frequenza cardiaca fetale (una bradicardia fetale è sfavorevole), e la presenza di un ematoma deciduale (più è grande peggiore è la prognosi).

Aborto inevitabile e in atto

La minaccia di aborto si trasforma in aborto nel 50% dei casi.

I termini inevitabile e in atto sono usati come sinonimi, in quanto all'uno segue l'altro.

L'aborto inevitabile è caratterizzato da:

- Intensa emorragia con emissione di coaguli
- Canale cervicale chiuso solo parzialmente
- Nell'aborto in atto vi è anche emissione di materiale coriale (visibile allo speculo).

Se il feto è sviluppato (16-18 settimane) si può avere un "parto in miniatura" con rottura delle membrane, contrazioni uterine eccetera.

L'aborto è completo quando vi è tutta l'emissione del materiale fetale, incompleto quando in parte è ritenuta (più frequente). L'emorragia e i dolori nell'aborto completo si interrompono del tutto, mentre in quello incompleto si riducono soltanto (e si può avere una infezione endouterina).

Inoltre nella forma incompleta si ha:

- Conservazione delle caratteristiche gravidiche dell'utero
- Dosaggio di HCG ancora mosso per diversi giorni
- Chiusura del canale cervicale

Aborto interno

Morte dell'embrione o del feto senza nessuna espulsione per 24 ore. E' difficile la diagnosi negli aborti prima della 12° settimana.

- Utero gravidico e aumentato di volume
- Nessuna contrazione uterina, canale cervicale chiuso
- Nessuna o molto scarsa perdita ematica

Si diagnostica perché l'utero non aumenta più di volume, a volte diminuisce, e le prove di gravidanza diventano negative (non sempre, visto che a volte sopravvive una parte di tessuto coriale).

Si diagnostica con l'ecografia, che dimostra la morte embrionale (molto prima che avvenga la perdita ematica e l'espulsione del materiale abortito).

I segni di morte embrionale sono:

- Assenza di battito cardiaco
- Assenza di movimenti normalmente presenti all'età gestazionale

Si procede poi allo svuotamento della cavità uterina prima che si formi una emorragia per l'espulsione spontanea del prodotto abortito o infezione.

Aborto settico

Dovuto ad aborti in clandestinità, oppure a complicanze infettive di un aborto incompleto o interno.

L'infezione può essere localizzata all'utero o estendersi alla pelvi o ai vasi. Si ha febbre preceduta da brividi, perdite ematiche purulente.

L'utero è gravidico, dolente.

La situazione si può aggravare con dolori addominali diffusi, addome acuto, peritonite generalizzata, setticemia.

Aborto ricorrente

Si distingue in ripetuto (due aborti) e abituale (tre o più).

Si considerano tali anche se non sono consecutivi, ma intervallati da gravidanza a termine o comunque oltre le 21 settimane.

Le cause degli aborti ripetuti sono le stesse dell'aborto normale, anche se il Pescetto, naturalmente, le ripete...

Aborto tardivo

Aborto spontaneo fra le 13 e le 21 settimane (per gravi patologie fetale, anche oltre).

E' molto meno frequente di quello spontaneo e le cause sono spesso individuabili:

- Beanza cervicale: condizione in cui il collo uterino, per alterazioni congenite o più spesso acquisite (come altri parti) non riesce più a contenere il feto quando aumenta di peso, in genere oltre la 13° settimana.
- Fetopatie infettive
- Gravi malattie materne
- Malformazioni fetali

Le forme dovute a beanza cervicale, in genere, non cominciano con sanguinamento o dolori uterini, ma con rottura delle membrane, liquido amniotico e rapida espulsione del feto.

Diagnosi

→ **Minaccia di aborto:**

- Perdita di sangue e dolori modesti
- Canale chiuso
- Volume uterino normale
- Embrione e sacco gestazionale integro

→ **Aborto inevitabile**

- Emorragia abbondante
- Canale chiuso

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

- Dolori forti
- Espulsione di materiale coriale

→ **Aborto in atto**

- Canale pervio
- Emorragia e dolori intensi
- Espulsione del feto o di materiale coriale

→ **Aborto incompleto (già avvenuto)**

- Perdita scarsa
- Canale già richiuso almeno in parte
- Utero di volume nettamente inferiore alla normale età gestazionale
- Eco: mancanza di embrione o feto, deformazione o mancanza di un pezzo del sacco gestazionale

→ **Aborto completo (già avvenuto)**

- Perdita scarsa di sangue
- Utero non cresce nella successiva fase della gravidanza

→ **Sindrome da uovo vuoto**

- Gravidanza senza echi embrionali con sacco gestazionale vuoto

→ **Aborto interno**

- Embrione o feto privo di attività cardiaca (iniziale)
- Aspetto ad “alveare” simile alla mola idatiforme, nessun segno di attività fetale vitale (dopo qualche giorno)

→ **Aborto ricorrente**

- Esame iserosapingografico per accertare fatti malformativi o beanza cervicale. Esame genetico, cariotipo della donna e del partner

Diagnosi differenziale

- **Gravidanza ectopica:** già detto
- **Gravidanza extrauterina:** assenza del sacco gestazionale nella cavità uterina
- **Mola idatiforme:** assieme al sangue vengono espulse le tipiche vescichette molarie.
- **Metrorragie da altre cause: non c'è la gravidanza...**

Terapia

Minaccia di aborto

- Riposo assoluto a letto
- Farmaci rilassanti uterini: beta stimolanti
- Progesterone (specie in insufficienza del corpo luteo)
- Sedativi
- Terapia chirurgica nell'insufficienza cervicale (cerchiaggio cervicale di salvataggio)

Aborto in atto, aborto incompleto

Estrazione strumentale dei tessuti embrionali, degli annessi. Dopo di che è bene dare ossitocina. Si fa anche la profilassi con antibiotici a largo spettro.

Le forme complicate con peritonite si trattano chirurgicamente d'urgenza.

Aborto interno

Attesa (quasi sempre dopo alcune settimane o mesi viene espulso il tutto), in genere si fanno procedure di accelerazione dell'espulsione. Prima delle 12 settimane (utero piccolo)

- Dilatazione del canale cervicale

- Aspirazione o estrazione con pinza ad anelli
- Prima dell'intervento: candeletta vaginale con analogo della PGE2 o misoprostol

Dopo le 12 settimane (utero più grande)

- Prostaglandine
- Dilatazione cervicale con dilatatori osmotici (laminaria, lamicel, dilapan)
- Ossitocina

Aborto ricorrente

Interventi di profilassi.

- Presenza di alterazioni genetiche → rapporti sessuali a metà ciclo, con diminuzione di probabilità di coinvolgere gameti alterati
- Insufficienza lutea → terapia di supporto con progesterone
- Cura delle malattie materne
- Plastica e correzione chirurgica delle malformazioni uterine
- Resezioni di leiomi
- Resezione di sinechie
- Beanza cervicale → cerchiaggio profilattico
- Trattamento di malattie autoimmuni

INTERRUZIONE DI GRAVIDANZA

L'aborto è regolamentato dalla legge 194/1978.

Questa legge regola le procedure di interruzione volontaria della gravidanza (IVG). Nella sua struttura, non si comprende esattamente se tuteli la gravidanza come stato o il prodotto del concepimento.

“lo Stato riconosce il diritto alla maternità e protegge la vita umana. L'IVG non è un mezzo utilizzabile per il controllo delle nascite”.

In realtà questa legge ha molti punti deboli, in quanto nasce come compromesso fra chi accetta e chi rifiuta l'aborto.

Condizioni accidentali di interruzione di gravidanza

- **Aborto spontaneo:** frequente e di difficile valutazione eziologica. Importante lo studio ginecologico e ostetrico di queste cause in quanto permette di chiarire la situazione di aborti sospettati criminali.
- **Aborto provocato:** si intende un evento accidentale conseguente a fattori esterni fortuiti, ed è privo di rilevanza giuridica. Questo va distinto nell'intenzione del provocatore dall'**accelerazione del parto**, che è dovuto ad eventi lesivi che costituiscono reato di lesioni personali dolose o colpose.

Condizioni legali di interruzione di gravidanza

Prima di 90 giorni

Art. 4 legge 194/78.

L'interruzione di gravidanza entro i primi 90 giorni è lecita quando la donna accusa circostanze per le quali la prosecuzione della gravidanza determina un serio pericolo per la sua salute psichica o fisica, in relazione:

- Al suo stato di salute
- Alle sue condizioni economiche, sociali o familiari
- Alle circostanze in cui è avvenuto il concepimento
- A previste anomalie o malformazioni del feto

In pratica, l'aborto entro il 3° mese è **completamente volontario**. Infatti la donna che ritenga di dover abortire deve presentarsi ad una delle seguenti strutture:

- consultorio familiare (dal 1975)
- struttura regionale socio sanitaria abilitata
- medico di sua fiducia

Questi hanno il ruolo di esaminare con la donna la situazione (e se questa lo consente anche con il padre, il quale ha un ruolo virtualmente nullo nella vicenda). Il consultorio e il distretto esaminano tutte le condizioni

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

che hanno portato alla scelta, e di valutare le alternative, con il preciso scopo di promuovere tutte le iniziative atte a sostenere la donna.

La informano dei diritti che le spettano come **madre lavoratrice** e del supporto che può ricevere dallo stato, eseguono i necessari accertamenti sanitari (valutazione della presenza, stato e durata della gravidanza, dell'esistenza di rischi e pericoli), e infine rilasciano un certificato che **attesta l'urgenza** dell'intervento se ne ricorrono le condizioni. Questo certificato costituisce il via libera all'aborto.

Se il medico o il consultorio non riscontrano l'urgenza, indicano alla donna di aspettare sette giorni. Dopo questo termine, essa può tornare dal medico o al consultorio, e questa volta *ottiene automaticamente* il certificato di urgenza.

Tutto questa procedura è un controsenso, perché l'aborto è legalizzato e soggetto a procedure, ma di fatto è libero. L'unico obbligo è quello di un **consulto** che la donna deve fare per scegliere se abortire o no, che comunque a volte può essere importante per valutare insieme alla gestante la situazione e aiutarla a scegliere come comportarsi. (In questo senso la legge prevede che il personale sanitario abbia un atteggiamento di *partecipazione responsabile*, ma questo è lasciato naturalmente alla coscienza di ognuno. Inoltre è previsto che le Regioni, le Università e gli enti ospedalieri promuovano la formazione di personale preparato e competente in materia di procreazione responsabile, bioetica, metodi anticoncezionali e tecniche di parto).

Anche il limite dei 90 giorni è poco sensato, in quanto in ostetricia la valutazione dell'età del feto ha, in questo periodo della sua formazione, un margine di 15 giorni.

Infine, per il medico è prevista l'**obiezione di coscienza**, ossia la possibilità di **rifiutarsi di emettere un certificato di urgenza**. Se una legge prevede la possibilità di scegliere di non attenervisi, vuol dire che già nel legislatore c'è la coscienza di una legge incompleta che non rappresenta appieno il comune sentire.

L'aborto viene effettuato presso una **struttura di sanità pubblica**, ossia presso il reparto di ginecologia e ostetricia di un ospedale autorizzato dalle Regione. E' possibile ricorrere a cliniche private o case di cura autorizzate, o poliambulatorii pubblici.

Prima di questo, assieme al certificato di urgenza, viene verificata l'esistenza di controindicazioni sanitarie all'intervento di aborto.

Aborto dopo i primi 90 giorni

La legge prevede l'interruzione della gravidanza dopo il 3° mese (e prima della rottura delle acque) quando il parto o la gravidanza **comportino un pericolo grave per la vita della donna**, oppure siano accertate **malformazioni o processi patologici nel nascituro** che determinino un grave pericolo per la salute psichica o fisica della donna.

Nel primo caso, la valutazione dello stato di necessità e di pericolo per la donna viene fatto dal personale specializzato delle strutture dove viene praticato l'aborto. Nel secondo caso, la valutazione delle malformazioni del feto è molto più discutibile e al solito estremamente carente è la legislazione al proposito:

- Come si fa a decidere se una malformazione del feto mette a rischio la vita psichica della donna? E' dimostrato che spesso i genitori si affezionano moltissimo ai figli disabili, i quali comunque avrebbero diritto alla vita se fossero già nati in quanto "la malattia in nessun caso pone limiti alla dignità della persona umana"
- In un senso o nell'altro, comunque il medico agisca, la donna può accusare il medico di non aver fatto l'IVG e non averla appieno informata della gravità delle condizioni del figlio, o di averle fatto l'IVG sbagliando a valutare il suo rischio psicologico. In ogni caso, risulta impossibile dimostrare che il medico ha agito bene o male.

E' comunque richiesto il **consenso** della donna, che viene dato a priori in quanto è lei stessa che richiede la valutazione dello stato del figlio.

Aborto nella minore età

Entro i primi 90 giorni, se non esistono condizioni di *grave pericolo per la salute della donna*, la richiesta di aborto deve essere confermata dal tutore della donna o da chi esercita su di essa la patria potestà. Il medico può, se ritiene i pareri del tutore contrastanti, inadatti, se questi non si pronuncia o se il medico ritiene non opportuno consultarlo, rimettere il caso al giudice tutelare, che si autorizza la giovane a interrompere la gravidanza. Il verdetto del giudice è inappellabile, ma autorizza la ragazza a fare quello che desidera.

Dopo i primi 90 giorni, e solo nei casi previsti dalla legge, non è necessario il consenso del tutore.

Aborto nell'infermità mentale

La richiesta di interruzione può essere presentata dalla donna o dal marito non separato (anche non tutore) o dal tutore legale. In ogni caso deve essere confermata dalla donna, a meno che sia inabile a farlo.

Il medico deve **in ogni caso** presentare una relazione completa al giudice tutelare, anche qualora la donna non possa rilasciare il suo consenso. Anche qui il giudice si esprime con atto non soggetto a reclamo: a differenza che nel caso della minore età, il giudice decide cosa fare. Il caso è un po' controverso in quanto sebbene la donna è interdetta, il suo diritto alla sessualità e alla gestione del proprio corpo non può essere negato. L'autonomia decisionale del giudice tutelare è in contrasto con questi diritti se la donna esprime il proprio dissenso.

Obblighi del medico

- Obbligo dell'ostetrico-ginecologo di trasmettere al direttore sanitario dell'ospedale la documentazione dei casi di IVG dopo i 90 giorni. Tale procedura può essere omessa in caso di urgenza e gravità.
- Obbligo del medico che ha eseguito l'intervento di rilasciare una dichiarazione senza inserire l'identità della donna
- Obbligo al segreto d'ufficio e professionale
- Obbligo di informazione della donna sui metodi di regolamentazione delle nascite, sui procedimenti abortivi, sulla prevenzione di patologie e malformazioni del feto
- Obiezione di coscienza (possibilità).

PARTO PRETERMINE

Espulsione del feto e dei suoi annessi nel tempo che va dalle 22 settimane (termine inferiore per la vita autonoma del feto) alle 36.

Non si parla di parto pretermine in relazione al peso del feto.

La frequenza complessiva di questi eventi è fra il 6 e il 15% di tutti i parti.

Ovviamente il rischio di mortalità neonatale diminuisce esponenzialmente con l'età gestazionale a cui avviene il parto.

Patogenesi

Multifattoriale. Alcuni fattori di rischio sono:

- Dilatazione cervicale e anomalie del collo uterino
- Irritabilità uterina
- Tossicodipendenza
- Presenza di parti pretermine e aborti tardivi in anamnesi
- Interventi chirurgici addominali o uterini

Le cause vere e proprie di parto pretermine sono:

- Materne: malformazioni, beanza cervicale, infezioni, traumi molto violenti o ferite uterine
- Fetali: gemellarità, sezione trasversa, malformazioni
- Placentari: idramnios, placenta pervia, rottura pretermine delle membrane

Sono importanti anche le gravi malattie materne e l'alloimmunizzazione, la sofferenza fetale e l'arresto di crescita, il distacco di placenta.

Il parto pretermine si definisce "indesiderato" quando è minaccioso per lo stato di maturità del bambino, mentre invece risulta "indifferente" se il rapporto rischi/benefici è paritario.

Quale che sia l'eziologia, la via finale comune che porta al parto pretermine prevede l'attuazione di una serie di meccanismi, che sono direttamente responsabili del parto:

- Infezione deciduale o amniotica: stimola la produzione di citochine (specie IL1 e TNF). Queste citochine permettono l'espressione di enzimi litici e il richiamo di neutrofili con la loro elastasi. Queste sostanze disgregano il corion e lo separano dalla decidua, favorendo la rottura spontanea delle membrane amniotiche.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

- Sollecitazione materna e fetale: si ha l'emissione in circolo degli ormoni da reazione allo stress (cortisolo, catecolamine, vasopressina e ossitocina), e il CRH (che viene prodotto sia dall'ipotalamo che dalle strutture coriali). Il CRH aumenta la secrezione di cortisolo fetale e quella di PG.
- Ischemia utero-placentare: danneggiamento di tessuti e stimolo alla reazione da stress materna e fetale, produzione di PG
- Emorragie deciduali che portano al distacco di placenta.

I meccanismi sopra descritti, soprattutto la produzione locale delle PG, provocano il parto con i meccanismi classici.

Clinica

La minaccia di parto pretermine è ogni condizione in cui si ha aumento dell'attività contrattile dell'utero, specie se associato a specifici fattori di rischio.

Il travaglio di parto pretermine, invece, è la presenza dei segni normalmente tipici del parto, ma prima del tempo.

L'unica differenza importante è che la rottura delle membrane inizia prima delle contrazioni uterine; però nella fase iniziale si ha la dilatazione del collo uterino che permette di differenziare la minaccia di parto da un travaglio che sta per iniziare.

Queste caratteristiche semeiologiche sono insoddisfacenti per una diagnosi accurata, quindi si usa in genere l'ecografia del canale cervicale, morfologica e dimensionale.

Sembra che un altro indice piuttosto importante sia la presenza, nel fluido vaginale, di fibronectina oncofetale, una isoforma della fibronectina che proviene dalla zona di adesione fra trofoblasto e decidua. Oltre le 22 settimane indica che la decidua si sta staccando dal trofoblasto (prima delle 22 settimane l'adesione non è perfetta e la proteina può trovarsi normalmente nel fluido).

Ha comunque principalmente un valore predittivo negativo.

E' importante anche la valutazione delle condizioni fetali, specialmente l'età, anomalie degli annessi e situazione cardiaca.

Diagnosi

Di fronte ad una donna con minaccia di parto pretermine si deve:

- Valutare la presenza di contrazioni uterine e febbre
- Valutare la presenza di sintomi come dolore lombosacrale e senso di peso in regione pelvica
- Se vi è comparsa di leucorrea o aumento di intensità
- Se vi sono perdite ematiche dai genitali
- Visualizzazione della porzio e prelievo di fluido vaginale (fibronectina)
- Ecografia addominale
- Eco transvaginale
- Valutazione della dilatazione cervicale (se minore di 3 cm, il travaglio è in corso e si può ancora fare terapia; se è fra 2-3 cm ripetere dopo 1 ora; se è inferiore a 1 cm, difficilmente si ha un travaglio in atto)

Schematizzando, in corso di sintomi suggestivi di travaglio di parto (contrazioni, dolori addominali):

Dilatazione uterino	collo	Fibronectina	Lunghezza cervicale	Canale	Terapia
> 3 cm					Terapia tocolitica
2-3 cm		Positiva	Inferiore a 30 mm		Terapia tocolitica
1-2 cm					Ripetere dopo 1-2 ore
		Negativa	Superiore a 30 mm		Osservazione per 24 ore

Parto pretermine e beanza cervicale

In anamnesi si trovano aborti tardivi o parti pretermine con rapida dilatazione cervicale in assenza o quasi di contrazioni uterine.

Se c'è un fattore idiopatico o malformativo, tutte le gravidanze vanno a finire così; se la malformazione è acquisita, la durata delle gravidanze tende a diminuire con il tempo, fino anche all'aborto tardivo.

Prevenzione del parto pretermine

Profilassi

Le gestanti sottoposte al rischio di parto pretermine hanno anche quello di aborto.

In queste donne si deve:

- Evitare sforzi fisici
- Riposo a letto anche assoluto (fino a 32-34 settimane)
- Evitare la stazione eretta
- Astinenza sessuale
- Trattamento e profilassi di infezioni (batteriuria asintomatica)
- Monitoraggio

Arresto del travaglio

Si fanno quando si ritiene che l'espletamento del parto sia più pericoloso per il feto che il proseguimento della gravidanza.

In genere si ha in quasi tutti i casi al di sotto di 34 settimane, ove non c'è sofferenza fetale o rischio materno. Oltre al riposo assoluto a letto e alla somministrazione di tranquillanti e sedativi, si possono utilizzare farmaci tocolitici o misure chirurgiche di emergenza.

→ **Farmaci tocolitici:**

- **Beta agonisti:** (ritodrina, beta 2 selettivo). Controindicata, ovviamente, nei cardiopatici.
- **Solfato di magnesio:** competono probabilmente con il calcio. Hanno come complicanza la depressione respiratoria del neonato che deve essere monitorata. Come antidoto funziona il calcio gluconato
- **Calcio antagonisti:** nifedipina
- **Antiprostaglandinici:** indometacina
- **Vasodilatatori donatori di nitrossidi.**

→ **Terapia chirurgica**

Cerchiaggio cervicale in urgenza, identico a quello profilattico ma praticato durante il travaglio. In genere riesce a far progredire la gravidanza fino al momento in cui il bambino pesa almeno un Kg.

In caso di parto pretermine (terapia sussidiaria per il feto)

- **Cortisonici:** per indurre la maturazione polmonare fetale. Si somministrano in eventi fra le 24 e le 36 settimane, con 12 mg di betametasone IM 2 volte a 24 ore di distanza, o 6 mg IM di desametasone 4 volte ogni 12 ore.
- **Antibiotici:** profilassi materna in presenza soprattutto di rottura pretermine delle membrane

GRAVIDANZA PROTRATTA

Si definisce come ogni gravidanza la cui durata superi le 42 settimane complete, sia dovuta a prolungamento della gravidanza vera e propria, che a prolungamento della amenorrea gravidica.

È importante perché nella gravidanza protratta si ha una senescenza della placenta (e per questo è bene indurre il travaglio del feto dopo 281-286 giorni di amenorrea).

Probabilmente la causa di questo è in un deficit dei meccanismi che iniziano il travaglio del parto, ma anche:

- Ritardo di annidamento dell'embrione
- Rallentato sviluppo dell'embrione o de feto

Oppure può dipendere da una procastinazione dell'ovulazione: in questo caso si ha solo un prolungamento dell'amenorrea prima dell'impianto, e non è bene indurre il parto (la diagnosi differenziale può però essere difficile).

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

Per la madre non comporta niente. Quindi indipendentemente dalle elucubrazioni sulla causa o sulla reale durata della gravidanza, si deve valutare il **benessere fetale**.

Si valutano quindi:

- La cardiotocografia
- Conteggio dei movimenti fetali attivi
- Volume del liquido amniotico
- Peso fetale

Alla ricerca di una sofferenza fetale.

Con il passare dei giorni, in una gravidanza biologicamente protratta cresce il rischio di danno fetale: anche una sofferenza subclinica del feto può, nello stress del travaglio, scompensarsi e provocare danni anche gravi.

La terapia di questa condizione consiste nella provocazione del parto, in genere entro il 15° giorno di ritardo (anche in assenza di alterazioni cliniche). Questo termine va bene: anche se si è sbagliato il calcolo della gravidanza di 4 settimane, il feto sarebbe alla 37°.

Le modalità del parto sono il cesareo o l'induzione di parto naturale. Caso per caso si decide, a seconda delle condizioni ostetriche e del feto, la modalità miglior.

Fattori che fanno propendere per il cesareo sono:

- Nulliparità ed età maggiore di 30 anni
- Pregresso cesareo
- Distocie meccaniche
- Sofferenza fetale (indicazione sufficiente e immediata)

Se le membrane si rompono da sole, si può attendere al massimo 24 ore per le contrazioni uterine, poi si devono indurre farmacologicamente.

Ginecologia

Diagnostica ginecologica

Anamnesi

Dati anagrafici:

età, luogo e tipo di lavoro, origine e residenza.

anamnesi familiare

neoplasie mammarie o dell'apparato genitale, patologia malformativa, diabetica o ipertensiva.

Anamnesi personale

Anamnesi mestruale:

epoca del menarca (normale 10-14 anni), andamento dei primi flussi mestruali, menopausa, caratteristiche delle mestruazioni (ritmo, durata, sindrome premestruale).

Al menarca può seguire una sospensione dei flussi mestruali (amenorrea post-menarcale) di qualche mese che è fisiologica.

Adozione di metodiche contraccettive, sessualità.

Storia ostetrica:

numero ed esito delle gravidanze, parti operativi, revisioni postabortive.

Se la paziente non ha avuto gravidanze vanno indagate le cause volontarie o involontarie della sterilità.

Anamnesi ginecologica:

Dolori pelvici o addomino-pelvici: si deve indagare l'epoca di manifestazione, la sede, l'irradiazione e l'intensità, rapporti con il ciclo mestruale, durata, modalità di insorgenza, relazione con fatti scatenanti.

Dolore di origine uterina o vaginale o vescicale: parte bassa dell'addome

Dolore di origine ovarica o tubarica: quadranti addominali inferiori (fossa iliaca?) con irradiazione alla superficie della coscia

Dolore originato dal collo dell'utero, collo della vescica o uretra: parte bassa del dorso e delle natiche

Perdite ematiche extramestruali: epoca di comparsa, quantità, colore, rapporto con il coito.

Perdite vaginali non ematiche:

Perdite bianche (**leucorrea**)

Perdite giallo-verdastre (**xantorrea**)

Prurito e bruciore.

Esame obiettivo ginecologico

La paziente si trova in **posizione ginecologica** (decubito dorsale, cosce flesse sul tronco e gambe flesse sulle cosce sostenute da appositi supporti) la vescica ed il retto devono essere vuoti.

Anche le regioni inguinali devono essere attentamente esaminate alla ricerca di eventuali ernie o tumefazioni determinate da **linfadenomegalia inguinale**.

Ispezione degli organi genitali esterni:

morfologia ed eventuale ipotrofia o ipertrofia delle piccole e grandi labbra, presenza di cicatrici perineali, colorito delle mucose, presenza di tumefazioni, di quadri flogistici o distrofici, erosioni, caratteristiche

dell'imene (integrità e forma), aspetto del clitoride, sbocco delle ghiandole di Bartolini e di quelle periuretrali, presenza di secrezioni patologiche.

Esplorazione vaginale:

Viene effettuata nelle donne con imene non più intatto mentre nelle donne vergini è sostituita dall'esplorazione rettale.

Il ginecologo divarica con una mano le grandi e piccole labbra e introduce l'indice dell'altra mano all'interno dei genitali.

Vanno esaminate:

caratteristiche di **vulva e vagina** (tumefazioni vulvari o vulvovaginali, elasticità e trofismo delle mucose, dolorabilità alla spremitura dell'uretra con eventuale fuoriuscita di secrezioni, cicatrici vulvo-vaginali)

caratteristiche del **collo uterino** (forma, superficie, consistenza, retrazione, aspetto dell'orificio esterno, eventuale presenza di polipi, mobilità, dolorabilità agli spostamenti)

caratteristiche dei **fornici vaginali** (sofficità e profondità, eventuale annullamento o infiltrazione)

Con la mano posta sulla parete addominale (**palpazione bimanuale o combinata**) si valutano le strutture pelviche, avvicinandole al dito esploratore in vagina: **utero** (sede, forma, mobilità, volume, consistenza, dolorabilità ai movimenti) **parametri e legamenti utero-sacrali** (retrazione, nodularità, infiltrazione), **annessi** (forma, volume, sede, dolorabilità).

Esame con lo speculum:

consiste nella visualizzazione della cervice e delle pareti vaginali tramite speculum che introdotto in vagina ne consente la divaricazione.

Con la visione diretta, previa detersione delle secrezioni, è possibile rilevare ectopie, erosioni, lacerazioni, polipi, proliferazioni neoplastiche.

Esplorazione rettale:

è indispensabile nelle pazienti in cui l'esame vaginale è impossibile e nelle pazienti oncologiche (eventuale infiltrazione neoplastica soprattutto a livello dello spazio retto-vaginale e dei parametri).

Consente di valutare la parete posteriore dell'utero, lo scavo di Douglas, i parametri, i legamenti utero-sacrali.

Per apprezzare il setto utero-vaginale è indispensabile l'esplorazione combinata retto-vaginale.

Esame delle mammelle:

poiché la mammella subisce notevoli modificazioni in relazione al ciclo mestruale è necessario conoscere la data dell'ultima mestruazione.

L'ispezione e la palpazione della paziente sia seduta che sdraiata, a braccia sia distese che sollevate, permette di rilevare asimmetrie, nodularità, eventuali retrazioni dei capezzoli, irregolarità della cute (a buccia d'arancio), presenza di ectasie vascolari.

I noduli vanno palpati con il palmo della mano e la faccia palmare delle dita, non la punta.

Colposcopia

L'esame colposcopico completo consiste nella valutazione tramite binoculare stereoscopico a basso ingrandimento detto colposcopio della portio (colposcopia), della vagina (vagoscopia) e della vulva (vulvosopia).

Se la donna è in età fertile il periodo migliore è il periodo periovulatorio **14-16° giorno** poiché il muco è più limpido.

Si introduce lo speculum in vagina fino a visualizzare la portio.

La colposcopia diretta, dopo eventuale detersione delle secrezioni in eccesso tramite un tampone imbevuto di soluzione fisiologica, permette di valutare la presenza di lesioni benigne (condilomi, lesioni erpetiche, polipi cervicali, patologie infettive, sifilomi, lesioni tubercolari) o maligne o sospette sulle quali può essere fatta la **biopsia**.

Può essere fatta con un apposito speculum la dilatazione dell'orificio uterino esterno e la visualizzazione del canale cervicale.

Viene fatta inoltre l'osservazione dopo detersione con acido acetico.

L'**acido acetico** consente di evidenziare aree atipiche che assumono un colorito biancastro dovuto alla presenza di un elevato contenuto proteico che tende a coagulare determinando uno sbiancamento progressivo che dura alcuni minuti.

A seconda della citoarchitettura si ottengono quadri colposcopici caratteristici:

Area aceto-muta: epitelio normale

Area aceto bianca di aspetto omogeneo: ipercheratosi, leucoplachia

Mosaico (area aceto-bianca nel cui contesto di vedono zone di aspetto regolare o irregolare): displasia o infezione da HPV

Puntato (area aceto-bianca nel cui contenuto appaiono punti rossi): displasia o infezione da HPV

La **giunzione squamocellulare** viene ben evidenziata dopo l'uso di acido acetico per la diversa colorazione che assumono l'epitelio escocervicale (rosa brillante) e quello endocervicale (papillare), è molto importante infatti controllare che la GSC sia ben visibile o se una parte di essa sfugge alla visualizzazione perché si trova nel canale cervicale, in quanto è in questa zona che in genere si forma il cercicocarcinoma e se il suo aspetto è normale si può escludere al 90% la presenza di lesioni maligne.

Possibili risposte colposcopiche:

Aspetti normali tipici: mucosa originale, ectopia, zona di riepitelizzazione tipica, mucosa atrofica

Aspetti patologici non correlati con caratteri di malignità: cervicite, polipi e papillomi, endometriosi, distrofie, virusi

Aspetti patologici compatibili con processi neoplastici (necessarie ulteriori indagini diagnostiche: zona di riepitelizzazione atipica, zona di trasformazione atipica, vascolarizzazione non caratteristica, immagini carcinomatose)

Reperto colposcopico insoddisfacente (giunzione squamo-cellulare non visibile)

Può essere fatto il **test di Shiller:** applicazione della **soluzione iodio-iodurata di Lugol** che permette di evidenziare un epitelio escocervicale o vaginale maturo da uno immaturo.

L'epitelio normale maturo tipico dell'età fertile che è ricco di glicogeno assume una colorazione rosso-mogano (**iodio-positivo**) l'epitelio atipico e quello con flogosi (vulvo-vaginiti) o quello distrofico della postmenopausa essendo povero di glicogeno si colora debolmente (**iodio-debole**) o non si colora affatto (**iodio-negativo**).

Il test di Shiller permette anche la visualizzazione della **giunzione squamo-cellulare GSC** tra l'epitelio colonnare endocervicale (iodio-muto) e quello squamoso escocervicale (iodio-positivo) nel cui contesto si trova l'epitelio metaplastico in vari gradi di trasformazione (**zona di trasformazione TZ**) la cui maturazione determina l'intensità di colorazione (metaplasia immatura: iodio-debole, **metaplasia matura: iodio-positiva**).

Esame batteriologico delle secrezioni vaginali, uretrali e cervicali

Viene fatto in presenza di secrezioni genitali di natura infiammatoria che vengono prelevate a livello cervicale, vaginale e uretrale tramite tamponi sterili che vengono messi in appositi contenitori e vengono inviati in laboratorio per l'esame colturale e l'antibiogramma.

Esame citologico del secreto vaginale e uterino

Lo studio della citologia esfoliativa permette di orientarsi sulla situazione ormonale della donna (in particolare l'ipoestrogenismo) e di valutare precocemente la presenza di cellule atipiche (citologia oncologica).

Il PAP-test consiste nel prelievo delle cellule che si sfaldano dal collo uterino le quali possono essere prelevate con apposita spatolina dal fornice vaginale posteriore (**citologia vaginale**), dall'escocervice (**citologia escocervicale**) e dal canale cervicale (**citologia endocervicale**), strisciate su in vetrino, fissate, colorate ed osservate al microscopio.

Il prelievo deve essere fatto nel **periodo ovulatorio** in quanto grazie alla maggiore fluidità del muco è più facile raccogliere le cellule colonnari dell'escocervice.

Le possibili risposte del PAP-test sono:

reperto di normalità

reperto infiammatorio

displasia: presenza di cellule atipiche, in rapporto al grado di atipia e all'alterazione dell'architettura epiteliale ci sono 3 livelli di gravità (displasia **lieve, moderata e grave**)

presenza di cellule francamente maligne

Il PAP-test è raccomandato come esame di screening annuale, non è un esame diagnostico ma è un mezzo di selezione capace di individuare le donne sospette di essere portatrici di un tumore del collo dell'utero.

3 nuove tecniche hanno permesso di aumentare la sensibilità del PAP-test:

sistema dello striscio sottile

sistema PAP-net e sistema auto-PAP che sono delle tecniche computerizzate

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

Esame del muco cervicale

Durante il ciclo mestruale il muco cervicale subisce notevoli modificazioni in relazione ai livelli circolanti degli ormoni ovarici.

Gli estrogeni determinano la formazione di un muco filante, acquoso, facilmente penetrabile dagli spermatozoi, mentre il progesterone determina la formazione di un muco denso, vischioso e poco penetrabile dagli spermatozoi.

La donna nei giorni che precedono l'ovulazione avverte un aumento della produzione di muco di tipo estrogenico che coincide con il picco estrogenico.

Verso il **12-14° giorno** di mestruazione infatti si osserva la fluidificazione del muco cervicale che diventa chiaro e filante.

In questa fase se il muco viene messo su di un vetrino e fatto essiccare si osserva la tipica **crystallizzazione a foglia di felce**.

Un altro parametro importante da valutare è il PH in quanto questo in fase preovulatoria deve essere compreso tra **7-8,5**, se < 7 non è compatibile con la penetrazione degli spermatozoi.

Esami strumentali

ecografia

Può essere eseguita in 2 modi:

Transaddominale

Transvaginale

L'alta frequenza e la miglior risoluzione laterale dell'ecografia transvaginale permettono di evidenziare meglio l'endometrio, le ovaie e la gravidanza iniziale.

Isterosalpingografia

Permette lo studio morfologico della cavità uterina tramite introduzione per via vaginale di un mezzo di contrasto radiopaco.

Va eseguito dopo le mestruazioni e prima dell'ovulazione (**7-9° giorno**).

Controindicazioni sono **gravidanza**, metrorragia in atto, **infiammazioni** della pelvi (è importante accertarsi che non ci siano infezioni tramite tampone cervico-vaginale).

Va valutato anche il passaggio del mezzo di contrasto nel peritoneo.

Isteroscopia

Consiste nella valutazione endoscopica della cavità uterina.

Va eseguito nella fase follicolare **7-9° giorno**, poiché in questo periodo l'endometrio ha un minore spessore.

Controindicazioni sono infiammazioni pelviche e gravidanza.

L'isteroscopia permette l'esecuzione di **biopsie** e di **interventi terapeutici** (lisi di aderenze, metroplastica, asportazione di leiomiomi e polipi, biopsia dei villi coriali).

Laparoscopia

Consiste nell'introduzione di un sistema ottico (laparoscopio) nel cavo addominale tramite una piccola incisione a livello della cute in genere a livello ombelicale.

Permette la diretta visualizzazione degli organi pelvici, l'esecuzione di **biopsie** e di interventi terapeutici.

Cromosalpingografia

Iniezione di mezzo colorato a livello del collo dell'utero.

Tramite laparoscopia si osserva il passaggio a livello del peritoneo.

Raschiamento della cavità uterina (curettaggio)

Consiste nell'introduzione, in anestesia generale, di una currette o cucchiaio ginecologico attraverso l'orifizio uterino esterno con raschiamento ed asportazione di frammenti della mucosa del canale cervicale e quindi della cavità uterina (esame frazionato).

Il materiale asportato viene utilizzato per **esami istologici**.

Le principali indicazioni sono rappresentate dalle menometrorragie.

Talvolta il raschiamento può avere anche una funzione terapeutica.

I pericoli dell'esame sono rappresentati dall'infezione e l'emorragia.

DISORDINI DELLA DIFFERENZIAZIONE SESSUALE

Al momento della fecondazione si determina il **sesso cromosomico o genetico** sulla base del cariotipo:

46 XX femmina

46 XY maschio

Il sesso cromosomico determina il **sesso gonadico** determinando la differenziazione della gonade indifferenziata in gonade maschile o femminile.

Gli ormoni sessuali e peptidici secreti dalla gonade determinano il **sesso fenotipico** identificabile in base alla differenziazione del seno urogenitale in genitali interni ed esterni di sesso maschile o femminile.

Il fattore determinante per la differenziazione delle gonadi in senso maschile è presente sul cromosoma Y infatti la presenza del cromosoma Y determina la differenziazione in senso maschile mentre la sua assenza la differenziazione in senso femminile.

Una regione del braccio corto del cromosoma Y denominata **SR-Y** (sex determining region Y) codifica per il cosiddetto **fattore di determinazione testicolare TDS** (testis determining factor).

Questo fattore determina l'attivazione del gene che codifica per il **recettore degli androgeni** e la produzione da parte delle cellule del Leydig di **testosterone** che determina lo sviluppo del testicolo.

Inoltre il TDS attiva a livello delle cellule del Sertoli il gene promotore del **MIF = fattore inibitorio dei dotti di Muller** che determina la regressione dei dotti di Muller.

Gli embrioni di entrambi i sessi infatti sono dotati di:

dotti di Muller o paramesonefrici da cui derivano utero tube, l'utero e il terzo superiore della vagina

dotti di Wolff da cui derivano sotto lo stimolo del testosterone epididimo dotti deferenti e vescichette seminali

Nel maschio grazie alla presenza del TDS la produzione di testosterone determina la differenziazione dei dotti di Wolff nei genitali interni maschili mentre la produzione del MIF determina la regressione dei dotti di Muller.

Nella femmina l'assenza del MIF permette la differenziazione dei dotti di Muller nei genitali interni femminili mentre l'assenza di testosterone determina la regressione dei dotti di Wolff.

I genitali esterni derivano dal **seno urogenitale** e sono rappresentati da:

pene e scroto nel maschio

clitoride e grandi labbra nella femmina

perché si abbia la differenziazione dei genitali esterni in senso maschile è necessaria la presenza del testosterone e del suo metabolita **DTH** prodotto dalla 5α -reduktasi.

Un altro fattore importante è il **fattore steroidogenico SF1** che è anche responsabile dello sviluppo della corteccia surrenalica, della regione mediana dell'ipotalamo che produce GnRH e delle cellule gonadotrope dell'ipofisi.

Errori di sviluppo delle gonadi

Sono causate da anomalie genetiche che determinano una alterazione della differenziazione delle gonadi.

ERMAFRODITISMO VERO

È caratterizzato dalla presenza contemporanea di tessuto testicolare e ovarico:

ovaio da un lato e testicolo dall'altro

presenza di contemporanea di tessuto ovarico e testicolare (**ovotestis**) da un lato e di ovaio dall'altro

ovotestis bilaterale

la presenza di tessuto gonadico influenza lo sviluppo dei genitali interni, in quanto il tessuto testicolare è in grado di produrre una quantità variabile di MIF che determina una parziale o totale regressione dei dotti di Muller.

L'aspetto fenotipico di questi soggetti può essere estremamente ambiguo.

La componente gonadica maschile è di solito disgenetica (ipogonadismo congenito).

Le cause possono essere:

mosaicismi dei cromosomi sessuali

chimerismo ossia presenza nello stesso individuo di più linee cellulari ottenute tramite diversi meccanismi:

fecondazione di un ovocita binucleato con 2 spermatozoi diversi

fusione di 2 zigoti o di 2 morule prima dell'impianto in utero

fertilizzazione da parte di 2 spermatozoi di dell'ovocita e del suo globulo polare

traslocazione o scambio di materiale genetico tra il cromosoma Y ed il cromosoma X

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

DISGENESIE GONADICHE

Per disgenesia gonadica si intende una alterazione della differenziazione della gonade durante la vita fetale associata a sviluppo dei genitali esterni in accordo con il sesso gonadico (concordanza tra sesso gonadico e sesso fenotipico).

La **sindrome di Turner** è la più frequente disgenesia gonadica.

È caratterizzata da un genotipo **45 XO** ed una espressione fenotipica di tipo femminile.

Le ovaie sono disgenetiche, prive di follicoli oofori ed incapaci di produrre ormoni sessuali.

I livelli bassissimi di estrogeni determinano per assenza del feedback negativo aumento dei livelli di FSH.

Conseguenza delle alterazioni ormonali è **infantilismo sessuale e l'amenorrea primaria**.

I soggetti presentano anche bassa statura ed anomalie congenite multiple.

La facies tipica è caratterizzata da: micrognazia, pliche epicantiche, bassa attaccatura dei padiglioni auricolari, prosi palpebrale.

Altre anomalie somatiche sono torace a scudo con microtelia, collo corto e largo con bassa attaccatura dei capelli, pterigio del collo, cubito valgo, quarto metacarpo corto, palato a volta.

Si possono associare patologie cardiovascolari, renali, ipertensione, linfedema, otiti medie ricorrenti e se non si instaura la terapia sostitutiva con estrogeni anche osteoporosi.

La terapia è basata su trattamento sostitutivo estroprogestinico che va iniziato intorno ai 12 anni.

La **sindrome di Swyer** è caratterizzata da un cariotipo XY con alterazione del cromosoma X o di un autonoma.

Con ipoplasia dell'apparato mulleriano, ovaie disgenetiche bilateralmente, infantilismo genitale e amenorrea primaria.

Il fenotipo è femminile, la statura è alta con abitus enucoide.

Le gonadi disgenetiche hanno una maggiore probabilità di **trasformazione neoplastica** per cui vanno asportate e va iniziata una terapia sostitutiva estroprogestinica.

DISGENESIE DEI TUBULI SEMINIFERI

La **sindrome di Klinefelter** è caratterizzata da cariotipo **47 XXY** e fenotipo di tipo maschile.

I testicoli si presentano piccoli e di consistenza aumentata e a livello dei tubuli seminiferi è presente deposizione di sostanza ialina (scleroialinosi) con acellularità che determina azospermia con infertilità.

Alla pubertà si manifestano ginecomastia ed insufficiente virilizzazione con scarsità dell'apparato pilifero, pene piccolo, scarso sviluppo muscolare e distribuzione dell'adipe di tipo femminile (dovute alla conversione della scarsa quota di testosterone prodotto in estrogeni).

È presente abitus enucoide con alta statura e elevato rapporto arti-tronco.

Le indagini di laboratorio evidenziano incremento dell'FSH e degli estrogeni e riduzione del testosterone.

Errori della differenziazione dei genitali

Determinano quadri clinici conosciuti con il nome di **pseudoermafroditismo** caratterizzato da concordanza tra il sesso cromosomico e gonadico e discordanza con il sesso fenotipico.

PSEUDOERMAFRODITISMO FEMMINILE

È caratterizzato da sesso cromosomico e gonadico di tipo femminile e fenotipico maschile.

È dovuto ad un eccesso di androgeni (DTH) o **iperandrogenismo** durante la vita fetale.

Se l'eccesso di androgeni si verifica **prima della 12° settimana** si verifica ipertrofia clitoridea che può essere di tale entità da conferire al clitoride un aspetto peniforme e fusione labioscrotale con aspetto scrotale.

Se si verifica **dopo la 12° settimana** si hanno anomalie di minore entità limitate all'ipertrofia del clitoride e all'irsutismo.

Cause:

presenza nella madre di **tumori adrogeno-secerenti** ovarici o surrenalici

assunzione da parte della madre di androgeni o danazolo

in questi casi lo pseudoermafroditismo tende a migliorare dopo la nascita, non necessita quindi di terapia ormonale ma solo di correzione chirurgica delle alterazioni sessuali più vistose.

Sindrome adrenogenitale: consiste in una anomalia ereditaria del metabolismo degli steroidi per cui il surrene è incapace di produrre o produce in quantità inadeguata glucocorticoidi per cui si verifica un

aumento dell'ACTH che determina iperplasia compensatoria del surrene con produzione di grandi quantità di androgeni

PSEUDOERMAFRODITISMO MASCHILE

È caratterizzato da sesso cromosomico e gonadico maschile e fenotipico femminile.

Clinicamente si manifesta con uno spettro clinico che varia da genitali esterni di aspetto completamente femminile a forme con minore femminilizzazione (**ipospadia** = meato uretrale esterno al di sotto del glande, **criptorchidismo**, **scroto diviso** con aspetto simile alle grandi labbra e minime ambiguità dei genitali esterni).

Le cause sono svariate:

iperplasia surrenalica congenita

agenesia delle cellule del Leydig

deficit del MIF

deficit di sintesi degli androgeni

deficit della 5 α -reduttasi

è una anomalia che viene ereditata come carattere autosomico recessivo e si manifesta soltanto in condizioni di omozigosi.

Determina deficit di DHT che è responsabile della differenziazione del pene e dello scroto.

Gli individui quindi presentano alla nascita segni di ambiguità genitale (ipospadia e tasca vaginale a fondo cieco) ma testicoli sono normali anche se spesso non discesi e secernono testosterone che è responsabile alla pubertà dei segni di sviluppo maschile (incremento parziale delle dimensioni del pene, sviluppo della masse muscolari, crescita della barba e approfondimento della voce).

Sindrome di Morris o femminilizzazione testicolare

È caratterizzata da **resistenza agli androgeni completa** determinata da una alterazione genetica del recettore degli androgeni che viene trasmessa come carattere recessivo legato alla X.

Questi individui presentano femminilizzazione sin dalla nascita.

I testicoli sono ritenuti e spesso scambiati per un'ernia inguinale o addominale, presentano tubuli atrofici ma stroma integro con cellule di Leydig che producono **testosterone** che non è in grado di agire a livello periferico e determina incremento del GnRH.

Il feedback nei confronti dell'LH è assente per cui questo risulta elevato mentre l'FSH è normale.

I livelli di estradiolo sono elevati grazie alla conversione periferica del testosterone ed alla produzione diretta da parte del testicolo.

È presente amenorrea primaria, assenza di peli ascellari e pubici e sterilità anche se la vita sessuale è normale (è presente vagina a fondo cieco).

La terapia si basa sulla rimozione dei testicoli che sono fonte di testosterone e sulla terapia estrogenica sostitutiva che permette il mantenimento del genere femminile nel quale sono stati solitamente allevati.

Resistenza incompleta agli androgeni

A differenza della forma completa si manifesta con uno sviluppo più o meno accentuato dei caratteri sessuali di tipo maschile con un certo grado di virilizzazione.

Il quadro clinico è molto variabile dalla quasi completa assenza di virilizzazione ad un fenotipo maschile quasi normale.

In ogni caso si osserva azospermia o oligospermia grave.

ormoni sessuali

GnRH

È un ormone ipofisario che ha la funzione di stimolare la sintesi ipofisaria di FSH e LH.

La sua secrezione avviene in modo pulsatile ed è regolata da:

Sistema libico

Corteccia cerebrale

Epifisi tramite la produzione di melatonina

Sistema noradrenergico che stimola la produzione di GnRH

Sistema GABAergico che inibisce la produzione

Oppioidi endogeni che inibiscono la produzione

B-endorfina

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

FSH e LH che tramite un feedback negativo riducono la produzione di GnRH gonadotropine

l'FSH e l'LH sono prodotti dall'ipofisi su stimolo del GnRH ipotalamico.

Il rilascio delle gonadotropine è pulsatile ed è la diretta conseguenza del rilascio pulsatile del GnRH.

La sensibilità delle cellule gonadotrope ipofisarie è influenzata dagli ormoni ovarici: estrogeni, progesterone, inibina, attivino, tramite un sistema di controllo regolato da una serie di meccanismi di feedback:

feedback negativo: gli estrogeni riducono la produzione di FSH e LH, l'inibina riduce la produzione di FSH

feedback positivo: gli elevati livelli di estrogeni nel periodo preovulatorio determinano un aumento di FSH e soprattutto dell'LH

Nella fase follicolare del ciclo mestruale il rilascio di GnRH determina la secrezione di LH ed FSH che stimolano lo sviluppo follicolare con conseguente produzione di estrogeni che tramite il feedback negativo inibiscono la produzione delle gonadotropine.

Durante la fase follicolare infatti i livelli di FSH ed LH sono relativamente bassi, poi con l'aumentare degli estrogeni si verifica anche il picco preovulatorio di FSH ed LH le cui concentrazioni si riducono nella fase luteinica.

Alla nascita e nell'infanzia le concentrazioni di LH ed FSH sono basse, all'inizio della pubertà aumentano grazie alla maturazione del sistema ipotalamo-ipofisario.

Nel climaterio si verifica un aumento delle loro concentrazioni per il venir meno del feedback negativo degli estrogeni con riduzione del rapporto FSH/LH (per riduzione dell'inibina).

La funzione dell'FSH è quella di stimolare la crescita del follicolo grazie alla sua azione sulle cellule della granulosa che vengono stimolate a proliferare.

Inoltre l'FSH stimola l'aromatizzazione da parte delle cellule della granulosa degli androgeni in estrogeni.

L'FSH aumenta l'espressione dei recettori per l'LH.

L'elevazione preovulatoria dell'LH prima dell'ovulazione causata dal feedback positivo degli estrogeni determina inibizione della secrezione di estrogeni.

L'LH determina la luteinizzazione delle cellule della granulosa e la secrezione di progesterone.

Inoltre il picco di LH determina la maturazione dell'ovulo con la ripresa della divisione meiotica.

L'LH determina la secrezione di estrogeni e progesterone da parte del corpo luteo e la capacità steroidogena delle cellule interstiziali dell'ovaio.

Ciclo ovarico

Durante la 4-6[°] settimana le **cellule germinali primordiali** migrano negli abbozzi indifferenziati della gonade dove attraverso il processo di gametogenesi si trasformano in **ovogoni** che iniziano la divisione meiotica e si arrestano al **diplotene della prima divisione meiotica** trasformandosi in **ovociti primari**.

Gli ovociti primari vengono quindi circondati dalle cellule follicolari e formano i **follicoli primordiali** che sono in numero di **6-7 milioni** e durante la vita fetale degenerano fino a diventare alla nascita circa 1-2 milioni.

La ripresa dell'ovogenesi avviene alla pubertà e viene anche definita follicologenesi.

Alla pubertà gli ovociti primari si sono ulteriormente ridotti al numero di **300.000** grazie al processo di follicologenesi incompleta che porta alla loro atresia, nella vita fertile il loro numero si riduce progressivamente (per follicologenesi e atresia) fino alla menopausa.

Il completamento dell'ovogenesi è un fenomeno ciclico le cui ripetizioni periodiche costituiscono il **ciclo ovarico**.

Il ciclo ovarico è il periodo che intercorre tra 2 ovulazioni ma si preferisce studiarlo come periodo che intercorre tra 2 mestruazioni successive in modo che l'ovulazione cada a metà e lo suddivida in 2 parti: fase follicolare e fase luteinica.

Mentre la durata della fase luteinica è costante (14 giorni) quella della fase follicolare è variabile ma in media è di 14 giorni per cui la durata media del ciclo mestruale è di 28 giorni.

Fase follicolare

Il follicolo primordiale è costituito dall'ovocita circondato da un unico strato di cellule follicolari che successivamente si trasforma in **follicolo primario**.

Le cellule follicolari proliferano e si dispongono in più strati formando un epitelio pluristratificato denominato **strato della granulosa** (le cellule follicolari vengono ora chiamate cellule della granulosa).

Le cellule della granulosa secernono delle glicoproteine che formano uno strato intorno all'ovocita che costituisce la cosiddetta **zona pellucida**, i contatti tra cellule della granulosa ed ovocita vengono mantenuti tramite dei prolungamenti che attraversano la zona pellucida e formano delle giunzioni comunicanti.

Alla periferia del follicolo primario le cellule interstiziali si differenziano in **cellule della teca** che formano 2 strati: teca esterna di natura fibrosa e teca interna ghiandolare e ricca di vasi.

Le cellule della granulosa presentano recettori per l'FSH mentre le cellule della teca recettori per l'LH.

La maggior parte dei follicoli primari va incontro ad atresia.

Se il follicolo ha acquistato un sufficiente numero di recettori per LH ed FSH e sono presenti in circolo concentrazioni adeguate di questi ormoni essi determinano l'ulteriore maturazione follicolare.

All'interno del follicolo le cellule della granulosa secernono un liquido che forma la **cavità antrale** che spinge perifericamente le cellule della granulosa che formano uno strato esterno e si accumulano intorno all'ovocita a formare il cosiddetto **cumulo ooforo**.

A questo punto si forma il **follicolo secondario** in cui le cellule della teca sotto stimolo dell'LH producono androgeni che vengono trasformati in estrogeni da parte delle cellule della granulosa sotto stimolo dell'FSH.

L'FSH inoltre stimola le cellule della granulosa ad esprimere un maggior numero di recettori per l'FSH con un meccanismo di feedback positivo che determina un aumento notevole della produzione di estrogeni soprattutto a livello di un follicolo che è quello che diventa **dominante** e grazie al feedback operato dagli estrogeni sulla produzione di FSH inibisce la proliferazione degli altri follicoli.

Quando gli estrogeni raggiungono una soglia critica (**picco degli estrogeni** circa 2-3 giorni prima dell'ovulazione) si verifica il feedback positivo che porta ad un aumento della produzione di FSH e LH (**picco dell'LH** circa 10-12 ore prima dell'ovulazione).

Inoltre le cellule della granulosa (stimolate dall'FSH e dagli estrogeni) acquistano anche recettori per l'LH, il legame dell'LH determina la riduzione della produzione di estrogeni e la **luteinizzazione delle cellule della granulosa** con inizio della produzione di **progesterone** che contribuisce tramite feedback positivo al picco dell'LH (aumento del progesterone circa 2-3 giorni prima dell'ovulazione).

L'LH inoltre induce la **maturazione dell'ovocita** con la ripresa della divisione meiotica e la trasformazione dell'ovocita primario in ovocita secondario e l'espulsione del secondo globulo polare.

L'ovocita secondario si arresta nella metafase della seconda divisione meiotica.

Durante la fase preovulatoria si verifica un aumento notevole di volume del follicolo per aumento della produzione del liquido antrale che si trasforma in **follicolo terziario**.

Durante l'ovulazione si ha la rottura del follicolo (dovuta al progesterone che aumenta gli enzimi litici che determinano la rottura della parete follicolare) con liberazione dell'ovocita che circondato da alcune cellule del cumulo ooforo (corona radiata) viene espulso.

Fase luteinica

Il follicolo si trasforma in corpo luteo che sotto stimolo dell'LH produce estrogeni e progesterone i quali hanno un effetto inibitore su FSH ed LH che rimangono quindi a livelli minimi.

Se la fecondazione non avviene il corpo luteo dopo 14 giorni va incontro a regressione (**corpo luteo mestruale**) e i livelli di estrogeni e progesterone cadono.

Se avviene la fecondazione grazie alla produzione di gonadotropina corionica da parte del trofoblasto il corpo luteo viene mantenuto per altre 7 settimane (**corpo luteo gravidico**) dopodiché va incontro a regressione e sarà sostituito dalla placenta nella produzione di estrogeni e progesterone.

Ciclo uterino

La mucosa uterina detta endometrio è estremamente sensibile agli ormoni prodotti dall'ovaio nel corso del ciclo ovarico e subisce pertanto delle cicliche trasformazioni denominate ciclo uterino.

L'endometrio ha uno spessore variabile da 1 a 7 mm ed è costituita da un epitelio di rivestimento ed una lamina propria.

Può essere suddiviso in uno **strato basale** profondo che rimane costante e non risente dell'azione ormonale ed uno **strato funzionale** superficiale che invece è sensibile all'azione ormonale.

L'epitelio di rivestimento è costituito da 2 tipi cellulari: **cellule ciliate** con ciglia il cui movimento è diretto verso il canale cervicale e **cellule secernenti** che producono un materiale glicoproteico che si accumula a livello apicale.

Nella lamina propria di natura connettivale sono presenti le **ghiandole endometriali** tubulari semplici che ne occupano l'intero spessore raggiungendo il miometrio.

Le ghiandole hanno un andamento rettilineo nello strato funzionale mentre un andamento tortuoso nello strato basale.

La parete ghiandolare è costituita da cellule ciliate e secernenti.

L'endometrio è irrorato da 2 tipi di arterie che derivano dalle arterie radiali che si dipartono ad angolo retto dal miometrio e raggiungono l'endometrio:

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

arterie rette o basali che provvedono all'irrorazione dello strato basale e non sono sensibili all'azione ormonale

arterie spirali a decorso spiraliforme che provvedono all'irrorazione dello strato funzionale e sono sensibili all'azione ormonale

il ciclo uterino si compone di 2 fasi:

fase proliferativa

Fase rigenerativa

È dovuta alla stimolazione da parte di **FHS ed LH**.

È caratterizzata da una intensa attività mitotica sia della componente ghiandolare che stromale che determina la ricostruzione dello strato funzionale che ha subito la desquamazione con la mestruazione.

Fase proliferativa

È dovuta alla produzione di **estrogeni**.

Le ghiandole endometriali si allungano progressivamente e l'epitelio di rivestimento diventa pseudostratificato.

Lo stroma appare denso.

fase secretiva

Inizia subito dopo l'ovulazione su stimolazione del **progesterone** prodotto dal corpo luteo.

Un indice dell'avvenuta ovulazione è la comparsa nelle cellule secernenti di **vacuoli citoplasmatici** chiari inizialmente in sede basale (sottonucleare) e poi in sede soprannucleare.

I nuclei dividono l'epitelio in una porzione basale ed una apicale che va incontro a sfregiamento.

Il secreto viene quindi riversato nel lume delle ghiandole endometriali che appaiono dilatate e tortuose che appaiono come seghettate in sezione longitudinale (non più ovali come le ghiandole proliferative).

Si ha progressiva **spiralizzazione** delle arteriole, aumento della matrice extracellulare e comparsa di **edema** con incremento della cellularità (comparsa di PMN) che rappresentano le **modificazioni predeciduali**.

Successivamente con la regressione del corpo luteo e quindi la caduta dei livelli di progesterone si ha **desquamazione** dello strato funzionale che determina la mestruazione (**fase mestruale o desquamativa**).

Secondo la teoria lisosomiale la caduta dei livelli ormonali determina un aumento dei lisosomi e delle prostaglandine che vasocostringono le arteriole spirali.

La desquamazione dell'endometrio è sincrona e la ritmica contrazione e rilasciamento delle arteriole spirali serve a contenere l'emorragia.

Nella fase di passaggio tra la fase proliferativa e quella secretiva si verifica edema dovuto ad incremento dei progestinici che poi subisce una leggera regressione che può determinare una emorragia intermestruale fisiologica.

Biopsia endometriale

Quando viene mandato un frammento biotico di endometrio va precisato:

data dell'ultima mestruazione

durata media del ciclo mestruale

per vedere se una paziente è fertile la biopsia va prelevata nella seconda fase del ciclo mestruale per vedere se sono presenti le modificazioni secretive dello strato funzionale.

Variazioni di altri organi

Secrezione cervicale

Gli estrogeni determinano la formazione di un muco filante, acquoso, facilmente penetrabile dagli spermatozoi, mentre il progesterone determina la formazione di un muco denso, vischioso e poco penetrabile dagli spermatozoi.

La donna nei giorni che precedono l'ovulazione avverte un aumento della produzione di muco di tipo estrogenico che coincide con il picco estrogenico.

Verso il **12-14° giorno** di mestruazione infatti si osserva la fluidificazione del muco cervicale che diventa chiaro e filante (fluidificazione).

Vagina

Durante la fase follicolare gli estrogeni determinano un aumento dello spessore dell'epitelio della vagina e accumulo di glicogeno.

Al momento dell'ovulazione le cellule superficiali desquamano e il glicogeno presente al loro interno viene metabolizzato dai lattobacilli con produzione di acido lattico che mantiene il PH vaginale intorno a 4-5.

Durante la fase luteinica il progesterone inibisce la proliferazione e la maturazione dell'epitelio.

Tube

Durante la fase follicolare aumenta le cellule della mucosa aumentano la loro secrezione e il numero di ciglia vibratili.

Al momento dell'ovulazione l'attività delle ciglia è massima ed anche la contrazione peristaltica della tonaca muscolare.

Mammelle

Durante la fase follicolare gli estrogeni determinano proliferazione dell'epitelio duttale e determina l'addensamento del connettivo periduttale.

Durante la fase luteinica il progesterone determina la differenziazione degli acini e l'edema del connettivo.

Si verifica un aumento di volume della ghiandola mammaria che raggiunge il suo massimo prima della mestruazione, pertanto la palpazione del seno va fatta al di fuori del periodo premenstruale.

Estrogeni

sono rappresentati da estradiolo E2 estrone E1 e estriolo E3.

Gli estrogeni prodotti dall'ovaio sono l'**estradiolo E2** e l'**estrone E1**.

La produzione di estrogeni avviene essenzialmente a livello dei follicoli ovarici ed in particolare a livello del follicolo dominante.

Le cellule della teca, su stimolo dell'LH sintetizzano testosterone ed androstenedione che vengono aromatizzati dalle cellule della granulosa, su stimolo dell'FSH, in estrogeni.

L'**estriolo E3** viene prodotto tramite la metabolizzazione extraghiandolare dell'E2 e dell'E1 o dall'aromatizzazione extraghiandolare dell'androstenedione.

Le concentrazioni dell'estradiolo durante il ciclo ovarico sono minori nella fase follicolare, raggiungono un picco nella fase preovulatoria (2-3 giorni prima dell'ovulazione) e poi si riducono nella fase luteinica mantenendo dei valori maggiori rispetto alla fase follicolare, grazie alla produzione da parte del corpo luteo.

Gli estrogeni vengono metabolizzati principalmente nel fegato in una vasta gamma di metabolici, il più importante dei quali è l'estrone.

Gli estrogeni possiedono differente attività biologica, di notevole entità l'estradiolo, di minore grado l'estrone e molto debole l'estriolo.

L'estriolo è il più abbondante estrogeno urinario ed ha scarsa attività biologica.

L'estrone durante la vita riproduttiva non svolge alcun ruolo fisiologico mentre nella menopausa diventa il principale estrogeno plasmatico.

Gli estrogeni inducono la maturazione degli organi genitali femminili, la comparsa dei caratteri sessuali secondari e incrementano la libido.

Infatti alla pubertà stimolano la crescita dei dotti mammari, la crescita delle ossa lunghe e la saldatura delle cartilagini epifisarie, modificano la distribuzione del grasso corporeo determinando l'accumulo del tessuto adiposo intorno ai fianchi ed alle mammelle.

Ad elevate concentrazioni inducono pigmentazione cutanea soprattutto alle areole mammarie e nella regione genitale.

A livello della cute gli estrogeni migliorano il trofismo, riducono la secrezione sebacea, favoriscono la crescita dei capelli, opponendosi all'azione degli androgeni.

Gli estrogeni hanno anche numerosi effetti metabolici:

riducono il riassorbimento osseo e quindi contribuiscono al mantenimento della massa ossea, antagonizzando il PTH, incrementano l'idrossilazione intestinale della vitamina D e determinano incremento dell'assorbimento del Ca intestinale

aumentano la coagulabilità del sangue in quanto determinano l'incremento di alcuni fattori della coagulazione e del plasminogeno

modificano l'assetto lipidico tramite l'incremento delle HDL e la riduzione di LDL e trigliceridi

facilitano il passaggio di liquidi dal compartimento intracellulare a quello extracellulare con conseguente riduzione del volume plasmatico che determina un aumento compensatorio dell'aldosterone con conseguente

ritensione idrica

progesterone

Viene prodotto dal surrene e dall'ovaio per tutta la durata del ciclo ovarico e dalla placenta nel corso della gravidanza.

I livelli di progesterone si elevano prima del picco di LH (2-3 giorni prima dell'ovulazione) e continuano ad innalzarsi rapidamente nel periodo luteinico fino a raggiungere intorno al 8° giorno dopo l'ovulazione il tasso massimo, dopodiché si riducono.

<https://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

Il progesterone è un ormone molto importante perché riverifichi l'ovulazione e l'annidamento dell'embrione e l'evoluzione della gravidanza, la sua presenza ad elevati livelli permette la trasformazione dell'endometrio dalla fase proliferativa a quella secretiva.

Il progesterone ha funzione antiestrogeniche: antagonizza l'aumento della permeabilità vascolare indotto dagli estrogeni, inibisce l'edema e la crescita dei dotti galattofori a livello mammario, sopprime la produzione di muco cervicale estrogeno-dipendente.

Inoltre compete con l'aldosterone a livello del tubulo renale riducendo il riassorbimento di Na.

Androgeni

Nella donna sono sintetizzati dall'ovaio e dal surrene.

Gli androgeni ovarici (androstenedione, deidroepianandrosterone, testosterone) sono sintetizzati dalle cellule della teca del follicolo e dalle cellule interstiziali.

L'**androstenedione** è prodotto in parti uguali dal surrene e dall'ovaio, il **testosterone** è prodotto per metà da surrene ed ovaio e per metà dalla conversione periferica dell'androstenedione, il **deidroepianandrosterone DHEA** è prodotto per il 90% dal surrene e per il 10% dall'ovaio, il **deidroepianandrosterone solfato DHEAS** è prodotto quasi esclusivamente dal surrene.

Il DHEA ed il DHEAS sono importanti prima della pubertà poiché sono responsabili della modificazioni dell'andrarca.

Il testosterone è l'androgeno più potente ma per esplicare la sua azione deve essere trasformato in **diidrotestosterone DTH** ad opera di una **5- α -reduttasi**.

Nei tessuti il DTH viene quindi metabolizzato in androstenediolo che viene eliminato con le urine.

Sia il testosterone che il DTH inoltre vengono trasformati in **17-ketosteroidi** che vengono eliminati con le urine.

Gli androgeni nella donna svolgono la loro azione soprattutto a livello dell'unità pilo-sebacea.

Gli ormoni steroidei non essendo idrosolubili si legano per la massima parte a proteine plasmatiche di trasporto quali albumina e globuline:

CBG o transcortina che trasporta il progesterone

HSBG (sex hormone-binding-globulin) che lega E2, testosterone e DTH

Iperandrogenismo

È una condizione caratterizzata da un incremento della concentrazione degli ormoni androgeni nella donna.

Eziopatogenesi

Le cause di iperandrogenismo sono:

cause surrenaliche

adenomi o carcinomi della reticolare del surrene

iperplasia surrenale congenita

sindrome di Cushing

cause ovariche

sindrome dell'ovaio policistico

neoplasie ovariche secernenti

ipertecosi (iperplasia delle cellule tecali)

idiopatico

da farmaci

fenitoina

diazossido

progestinici

minoxidil

androgeni

ACTH

glucocorticoidi

genetico

cause endocrine

acromegalia e ipotiroidismo, per ridotta sintesi epatica di HSBG (come anche nelle patologie epatiche)

ipertiroidismo per accelerato metabolismo della HSBG
 iperprolattinemia
 cause periferiche
 iperfunzione della 5- α -reduttasi con aumentata conversione del testosterone in DHT

clinica

Le manifestazioni cliniche hanno insorgenza graduale e nella maggior parte dei casi esordiscono alla pubertà. Un'insorgenza più tardiva rapida ed ingravescente è fortemente suggestiva per la presenza di un tumore secernente androgeni.

I segni clinici sono rappresentati da presenza di peli terminali in sedi atipiche, **acne, cute untuosa e seborroica, irregolarità mestruali fino all'amenorrea.**

Per **irsutismo** si intende l'eccesso di peli terminali in zone dove normalmente questi non sono presenti con o senza segni di virilismo.

I peli possono essere suddivisi in:

vello che è un pelo sottile, liscio, non pigmentato, diffuso a tutta la superficie corporea

pelo terminale invece è ruvido, spesso e pigmentato, è presente prima della pubertà sul cuoio capelluto e sulle sopracciglia

Alla pubertà sotto stimolo degli androgeni vi è trasformazione del vello in pelo terminale a livello ascellare e pubico ed in parte a livello degli arti (**andrarca**).

In presenza di elevati livelli di **androgeni** o di maggiore conversione periferica di testosterone in **DHT**, si verifica la trasformazione del vello in pelo terminale in sedi dove questo non è normalmente presente.

Per **ipertricosi** si intende invece l'incremento del vello in sedi non tipiche dovuto per lo più a cause congenite metaboliche o iatrogene.

Per **virilismo** si intende l'associazione di irsutismo con altri segni di mascolinizzazione (calvizie, stempiamento, abbassamento del tono di voce, ipertrofia del clitoride, ipertrofia muscolare).

Nell'irsutismo i livelli di androgeni sono normali (la sindrome è dovuta ad incrementata sensibilità periferica agli androgeni o incremento della trasformazione di testosterone in DHT da parte dell' α -aromatasi) o modestamente aumentati mentre in caso di virilismo sono molto elevati (si ha infatti in genere una neoplasia ovarica o surrenalica o una iperplasia surrenalica congenita).

Le donne in menopausa hanno spesso un modesto irsutismo per la diminuzione del rapporto estrogeni/androgeni.

Il grado di irsutismo può essere stabilito confrontando con una scala grafica la presenza di peli a livello del volto, del torace, della linea alba e delle gambe.

Diagnosi

Importante è la determinazione dei valori basali di testosterone, DHT e androstenedione (per escludere un tumore secernente androgeni), 17-idrossitestosterone (per escludere il deficit di 21-idrossilasi), cortisolo (per escludere la sindrome di Cushing).

La virilizzazione di origine surrenale è caratterizzata da un incremento della escrezione urinaria di 17-chetosteroidi.

La diagnosi differenziale tra adenoma/carcinoma del surrene e iperplasia surrenale congenita viene fatta tramite il test di soppressione con desametasone: nell'iperplasia congenita in cui la produzione di androgeni è ACTH-dipendente si osserva una produzione di questi ormoni (visto che il desametasone sopprime la secrezione di ACTH) mentre nei tumori surrenali in cui la produzione di androgeni non dipende dall'ACTH non si osserva soppressione.

La mancanza di soppressione naturalmente si ha anche in caso di tumori ovarici ma in questo caso non sono elevati i valori di 17-chetosteroidi e DHEA visto che la neoplasia in genere secreta testosterone.

Indagini strumentali sono:

ecografia e TC di surrene ed ovaio

scintigrafia surrenalica

cateterismo venoso surrenalico ed ovarico

crioscopia per via laparoscopica che permette di vedere alterazioni morfologiche dell'ovaio e effettuare eventuali prelievi biotici

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

Sindrome premestruale

I disturbi che sono presenti nella donna nella fase premestruale prendono il nome di **molimia**.

Per sindrome premestruale si intende la presenza di sintomi simili alla molimia ma che sono caratterizzati da relazione temporale netta con la mestruazione, ripetitività e severità.

Si intendono colpite da SPM di grado severo quelle donne che vanno incontro a **turbe comportamentali** tali da causare problemi nella vita di relazione.

La SPM può insorgere a qualunque età ma è più frequente tra i 30-40 anni.

Generalmente non tende a migliorare prima della menopausa se non in seguito a gravidanza o a trattamento con estroprogestinici.

Eziopatogenesi

Alterato rapporto estrogeni-progesterone

Carenze vitaminiche (vitamina B 6 o piridossalfosfato)

Ipoglicemia in quanto nella seconda metà del ciclo vi è resistenza all'insulina e ridotta tolleranza al glucosio

Riduzione del tono oppioide endogeno

Turbe neuroendocrine

Iperprolattinemia

Aumento di attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone

Aumento di vasopressina

Alterazione del metabolismo degli acidi grassi polinsaturi e dei prostanoidi

clinica

I sintomi sono numerosi:

SPM A: tensione nervosa, instabilità dell'umore, irritabilità ed ansietà

SPM H: incremento ponderale, gonfiore delle estremità, tensione mammaria e distensione addominale

SPM C: cefalea, aumento dell'appetito con desiderio di dolci, tachicardia, affaticamento, vertigini, tendenza alla lipotimia

SPM D: depressione, tendenza al pianto, insonnia e frequente stato confusionale

Una componente molto importante della sindrome premestruale è rappresentata dall'**emicrania catameniale** nella cui patogenesi un ruolo importante è svolto dai leucotrieni e dalle prostaglandine.

Terapia

Si basa su provvedimenti dietetici e comportamentali: assunzione di zuccheri e cioccolata, riduzione dell'apporto proteico, riduzione di alcol e tabacco, assunzione di cereali, legumi, pesce e supplementazione di magnesio e di olio di semi ricco di acido γ -linoleico.

La **terapia ormonale** può essere **estrogenica** associata a beneficio o **estroprogestinica** che si associa in alcuni casi a miglioramento della sintomatologia ed in altri a peggioramento della ritenzione idrica.

Nelle forme particolarmente severe al fine di bloccare l'ovulazione possono venire utilizzati danazolo ed analoghi del GnRH.

Per correggere la ritenzione idrica si possono utilizzare farmaci dopamino-agonisti o diuretici.

Il trattamento dell'emicrania mestruale viene fatto con profilassi a base di **antinfiammatori** da 3-4 giorni prima a 3-4 giorni dopo il flusso.

Dismenorrea

Per dismenorrea si intende **mestruazione dolorosa**.

Quasi tutte le donne avvertono qualche dolore più o meno accentuato all'addome all'inizio della mestruazione, sotto forma di lievi crampi che scompaiono poco dopo l'inizio del flusso.

Si parla di dismenorrea propriamente detta quando la sintomatologia dolorosa è tale da impedire le normali attività.

Si distinguono:

Dismenorrea primaria o essenziale quando mancano le cause organiche

Dismenorrea secondaria quando la dismenorrea invece fa seguito ad una patologia organica

Eziopatogenesi

L'eziologia della dismenorrea primaria è legata alla produzione di **prostaglandine e leucotrieni** che determinano aumento della contrattilità uterina, riduzione del flusso ematico uterino con conseguente ischemia e sensibilizzazione dei recettori del dolore.

Le principali cause di dismenorrea secondaria sono:

- Endometriosi
- Adenomiosi
- Fibromi uterini
- Processi infiammatori cronici pelvici
- Dispositivi intrauterini IUD

Clinica

È presente dolore spasmodico ai quadranti inferiori dell'addome spesso irradiato in regione lombo-sacrale. Possono essere presenti **fenomeni neurovegetativi** quali nausea, vomito, diarrea, cefalea, irritabilità, astenia, torpore, vertigini e raramente episodi sincopali.

I sintomi iniziano qualche ora prima del flusso e continuano in genere per un giorno.

La dismenorrea primaria compare alcuni anni dopo il menarca quando i cicli si sono stabilizzati, infatti è essenziale perché si manifesti che i cicli siano **ovulatori**.

Tende a regredire con il passare degli anni e migliora con la gravidanza, talvolta scomparendo del tutto.

Nella dismenorrea secondaria il dolore ha comparsa più tardiva e caratteristiche diverse a seconda della patologia che la provoca e la sintomatologia si aggrava in base alla patologia causale.

Terapia

La terapia più radicale consiste nel blocco dell'ovulazione tramite **estroprogestinici** che atrofizzando l'endometrio riducono la sintesi di prostaglandine e abbassano la sensibilità uterina a queste.

In alternativa si possono utilizzare i **FANS** che inibiscono la produzione di prostaglandine e leucotrieni e quali vanno somministrati 2-3 giorni prima del ciclo.

Irregolarità del ciclo mestruale

I parametri che concorrono a stabilire la normalità del ciclo mestruale sono:

Durata del ciclo:

normale 28 giorni (con variazione in difetto di 4 e in eccesso di 7)

polimenorrea: < 25 giorni

oligomenorrea: > 35 giorni

amenorrea: assenza del ciclo mestruale

la variabilità del ciclo mestruale riguarda soprattutto la fase follicolare, per cui oligomenorrea e polimenorrea dipendono in genere dal ritardo o dall'anticipo dell'ovulazione.

intensità e durata del flusso:

normale: 3-7 giorni con perdita di circa 30-80 ml di sangue

ipomenorrea: < 3 giorni o < 30 ml

ipermenorrea: > 7 giorni o > 80 ml

condizioni particolari di perdite ematiche sono:

menorragia: episodio mestruale singolo più intenso del normale

menometrorragia: perdita abbondante iniziata come mestruazione ma che si prolunga anche nel periodo intermestruale

metrorragia: perdita ematica uterina nel periodo intermestruale o dopo la menopausa

amenorrea

Mancanza del flusso mestruale.

È fisiologica nella prepubertà, nella gravidanza e nella postmenopausa.

Si distingue:

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

amenorrea primaria: mancata comparsa dei flussi mestruali entro i 14 anni in assenza di caratteri sessuali secondari e entro i 16 anni in presenza di caratteri sessuali secondari, costituisce il sintomo cardinale della pubertà ritardata

amenorrea secondaria: scomparsa delle mestruazioni in una donna che precedentemente aveva il ciclo mestruale, la durata per porre la diagnosi di amenorrea non è strettamente codificata, corrisponde alla durata di almeno 3 cicli precedenti o a 6 mesi

eziopatogenesi

amenorrea da causa ipotalamica (ipogonadismo ipogonadotropo di origine ipotalamica)

amenorrea primaria

deficit di produzione del GnRH idiopatico talvolta associato a deficit dei centri olfattivi con anosmia (sindrome di Kallman)

patologie destruenti dell'ipotalamo: traumi, encefaliti

tumori dell'ipotalamo: meningiomi e craniofaringiomi

amenorrea secondaria

perdita di peso: per deficit di aminoacidi essenziali per la sintesi di neurotrasmettitori o eccesso di acidi grassi liberi in condizioni di digiuno che competono con gli aminoacidi per i trasportatori a livello della BEE

stress: attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con incremento del tono oppioide endogeno e quindi aumento della prolattina che inibisce il GnRH

dopo uso prolungato di contraccettivi orali, è normale fino a 6 mesi, dopo vanno fatte indagini diagnostiche

eccessiva attività fisica: riduzione del grasso corporeo + condizioni di stress

anorresia nervosa

è una condizione caratterizzata dalla perdita di peso corporeo maggiore del 25% o da un peso corporeo inferiore al 15% del normale che si accompagna spesso a stipsi, ipotensione, ipotermia, bradicardia, secchezza cutanea e lanugo sulla cute e sulle natiche.

Si possono avere inoltre vomito, iperattività, diabete insipido e ipercarotenemia che conferisce un colorito giallo evidente soprattutto sul palmo delle mani e sulle piante dei piedi.

Sono inoltre presenti sintomi psichiatrici quali distorta immagine corporea, episodi di bulimia.

Uno dei sintomi più precoci della anorresia nervosa è proprio la amenorrea che si accompagna a stipsi e dolori addominali.

Il quadro endocrino comprende riduzione di LH ed FSH, aumento del cortisolo, riduzione di PRL, riduzione del T3.

Amenorrea da causa ipofisaria (ipogonadismo ipogonadotropo di origine ipofisaria)

sindromi genetiche (sindrome di Lawrence-Monn-Biedl e sindrome di Prader-Willi)

sindrome di Sheehan: panipopituitarismo conseguente a ischemia ipofisaria in corso di shock ostetrico

processi espansivi non neoplastici: gomme luetiche, tubercolosi, aneurismi della carotide interna ed idrocefalia

adenomi e carcinomi ipofisari

amenorrea da causa ovarica (ipogonadismo ipergonadotropo)

Si manifesta con deficit degli ormoni steroidei ovarici che determinano per feedback negativo incremento delle gonadotropine.

Le forme primitive sono causate da anomalie della differenziazione sessuale che si manifestano fin dalla nascita, quelle secondarie possono essere dovute a patologie acquisite o a anomalie della differenziazione sessuale che si manifestano tardivamente, dopo la pubertà.

Le cause quindi sono:

disgenesia gonadica

agenesia gonadica su base non genetica, dovuta a patologia autoimmune o infezioni virali (ovarite parotitica)

menopausa precoce

amenorrea da anomalie delle vie di deflusso

anomalie congenite

Sono caratterizzate da **anomalie segmentarie dei dotti di Muller** con un deficit di canalizzazione di qualsiasi punto del canale genitale dall'imene all'utero con normale funzionalità uterina.

Si manifestano con ematosalpinge, ematometra e emoperitoneo.

La terapia chirurgica consiste nel ripristino della pervietà del canale genitale e nel drenaggio della raccolta ematica.

Anomalie acquisite

Derivano dall'**ablazione iatrogena dell'endometrio** in corso di raschiamento eccessivo della cavità uterina in seguito ad aborto o parto.

Si formano **aderenze** tra la parete anteriore e posteriore dell'utero che se occupano tutta la cavità uterina determinano amenorrea (**sindrome di Asherman**).

Diagnosi

Importante è l'anamnesi e l'esame ginecologico.

Si può fare un **test dinamico con un progestinico** (metilidrossiprogesterone acetato o MAP) per 10 giorni.

3-4 giorni dopo l'interruzione se la paziente ha una buona produzione di estrogeni si verifica il flusso mestruale indice di una buona preparazione da parte degli estrogeni della mucosa endometriale.

Se il test MAP è positivo l'amenorrea deriva da uno stato di anovulazione (che determina carenza di progesterone) e va quindi fatta una valutazione ormonale con misurazione del rapporto LH/SFH, androgeni, ormoni surrenalici e tiroidei.

In caso di negatività del test MAP va fatto un **test dinamico con estroprogestinici** che da un esito negativo solo in caso di anomalia delle vie di deflusso per cui va fatta isterosalpingografia.

In caso di test positivo va fatto il dosaggio di prolattina e gondotropine.

In caso di iperprolattinemia va indagata la presenza di un adenoma ipofisario.

I valori delle gonadotropine permettono di differenziare:

Ipogonadismo ipogonadotropo in cui i valori sono bassi, che indica una patologia ipotalamica o ipofisaria

Ipogonadismo ipergonadotropo in cui i valori sono alti, che indica una patologia ovarica

Terapia

Nella menopausa precoce o in caso di disgenesia gonadica viene fatta una **terapia sostitutiva estroprogestinica** la quale è indicata anche in caso di ipogonadismo ipogonadotropo in casi in cui non sia richiesta l'induzione della gravidanza.

Nel caso in cui la paziente desideri la gravidanza invece viene indotta l'ovulazione tramite l'impiego di gonadotropine o con la somministrazione pulsatile di GnRH.

(i) Necrosi ipofisaria ischemica

La causa più frequente è l'emorragia peripartum (**sindrome di Sheehan**) altre cause sono shock ipovolemico e traumi cranici.

Durante la **gravidanza** infatti l'ipofisi raddoppia di volume e comprime il proprio peduncolo vascolare un'improvvisa ipotensione sistemica durante il parto può fare quindi precipitare la necrosi ischemica.

La necrosi coinvolge in genere parte o tutta l'adenipofisi mentre la neuroipofisi in genere viene risparmiata.

Con il tempo l'area di necrosi ischemica viene riassorbita e sostituita da una **cicatrice fibrosa**.

In alcuni casi l'ipofisi appare come un piccolo corpo fibroso all'interno di una sella vuota (sindrome della sella vuota secondaria).

La sintomatologia è caratterizzata da assenza della montata latte, amenorrea post-gravidica, dimagrimento, seno cadente, riduzione dei peli pubici.

anovularietà

è una condizione caratterizzata da una alterazione della capacità ovulatoria ed eventualmente dell'andamento ciclico mestruale in presenza di una **normale secrezione estrogenica**.

Le cause che portano ad amenorrea sono tutte in grado di determinare anovulazione.

Si verifica anovulazione con presenza di mestruazioni più o meno regolari quando si ha una secrezione di estrogeni tale da stimolare l'endometrio e quindi provocare, quando i livelli di estrogeni cadono, un'apparente mestruazione.

Ciò si verifica in caso di anomalie dei sistemi di feedback:

anomalie della secrezione di LH per difetto di feedback-positivo

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

L'alterazione del picco a metà ciclo dell'LH che è fondamentale perché si verifichi l'ovulazione è determinato dall'**inadeguatezza del picco di estrogeni** che può essere causato sia dalla carenza di FSH che dall'insufficienza intrinseca dei follicoli.

anomalie della secrezione di FSH per eccesso di feedback-negativo

è causata da tutte le situazioni che determinano una **persistenza della secrezione estrogenica** all'inizio del ciclo mestruale che impedisce che si verifichi la piccola elevazione dell'FSH che determina il reclutamento follicolare.

Può essere determinata da:

eccesso di conversione degli androgeni in estrogeni da parte dei tessuti periferici in particolare gli adipociti che si verifica in caso di **obesità** (in cui il tessuto adiposo è più rappresentato) o in caso di **stress** che determina un aumento della produzione di androgeni surrenalici

ipotiroidismo o malattie epatiche che determinano una riduzione della clearance degli estrogeni

La diagnosi va fatta con misurazione del rapporto LH/FSH, androgeni, ormoni surrenalici e tiroidei, inoltre vanno effettuate le prove di funzionalità epatica.

Induzione dell'ovulazione

Somministrazione pulsatile di GnRH

Mentre la somministrazione continua di GnRH determina il blocco della risposta ipofisaria, la stimolazione pulsatile determina stimolazione delle cellule gonadotrope in modo simile a quanto avviene fisiologicamente.

Ciò si può ottenere tramite una pompa che inietta il farmaco per via endovenosa o sottocutanea.

Le indicazioni sono:

anovularietà di origine ipotalamica

sindrome dell'ovaio policistico

somministrazione di antiestrogeni

Il **clomifene citrato** si lega ai recettori per gli estrogeni rallentando il turnover recettoriale con conseguente blocco del feedback negativo degli estrogeni ed aumento del rilascio di GhRH.

Le indicazioni sono tutte le situazioni in cui l'asse ipotalamo-ipofisi è funzionante.

La principale indicazione è la PCOS.

Somministrazione di gonadotropine

Si possono utilizzare 3 farmaci in combinazione tra di loro e con altri farmaci (clomifene citrato, analoghi del GnRH): FSH, HCG, HMG (gonadotropina menopausale umana: FSH 75%, LH 25%).

Possono essere utilizzate solo in caso di normale responsività ovarica alle gonadotropine.

iperprolattinemia

è una condizione clinica caratterizzata dall'incremento dei livelli di PRL.

La prolattina (PRL) è un ormone di natura proteica secreto dalle cellule lattotrope dell'adenoipofisi e dalla decidua sia nel corso del ciclo mestruale sia in gravidanza grazie alla secrezione di progesterone.

La secrezione di PRL è pulsatile.

Il controllo della secrezione di PRL è essenzialmente svolto dalla **dopamina** che ha un effetto inibitorio.

La riduzione di secrezione di dopamina da parte dell'ipotalamo determina quindi una iperplasia delle cellule lattotrope che predispone all'insorgenza di un adenoma prolattina secernente.

Determinano incremento di secrezione di PRL:

stress fisici e psichici (che agiscono tramite la produzione di β -endorfina)

ipoglicemia

suzione del capezzolo

estrogeni

TRH

Il suo effetto fisiologico fondamentale è la **stimolazione della lattazione** durante il puerperio.

Durante la gravidanza la PRL concorre insieme ad estrogeni e progesterone alla preparazione della ghiandola mammaria alla lattazione ma la sua azione lattogena si manifesta solo quando a parto espletato cade il livello degli ormoni circolanti (per l'espulsione della placenta).

La prolattina inoltre controlla la produzione di estrogeni agendo sulle cellule della granulosa.

Eziopatogenesi

Le cause di iperprolattinemia possono essere suddivise in:

organiche

prolattinomi

lesioni del peduncolo ipofisario o compressione da parte di un tumore

intervento chirurgico a livello ipofisario

gli ultimi 2 casi si associano a riduzione di secrezione di dopamina o impossibilità di questa di spiegare la sua azione a livello ipofisario.

farmacologiche (farmaci antidopaminergici)

fenotiazine

butirrofenone (aloperidolo)

tiapridici (sulpiride, metoclopramide, domperidone)

lesioni della parete toracica

per incremento della stimolazione meccanica sulla mammella con attivazione dell'arco riflesso suzionale.

insufficienza renale cronica

poiché si accumulano di fattori chimici che interferiscono con la dopamina.

incremento di estrogeni o TRH (ipotiroidismo primitivo)

clinica

L'ipersecrezione di PRL determina alterazioni a carico dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi:

a livello ipotalamico riduzione del GnRH

a livello ipofisario riduzione della gonadotropine

a livello gonadico riduzione dell'effetto delle gonadotropine

L'eccesso di PRL determina un aumento della dopamina con conseguente inibizione della secrezione di GnRH.

Queste alterazioni determinano nella donna irregolarità mestruali con **oligomenorrea** o **amenorrea** fino all'infertilità, è inoltre presente **obesità androide** e **irsutismo** per incremento degli androgeni e **galattorrea** per incremento dell'attività della ghiandola mammaria.

Galattorrea e amenorrea sono i sintomi precocemente avvertiti.

Si ha quindi una condizione di ipogonadismo secondaria alla riduzione degli estrogeni che se continua determina sintomi simili alla menopausa come l'osteoporosi.

Nell'uomo è presente perdita della libido, impotenza, riduzione del volume dell'eiaculato.

Nell'uomo non ci sono sintomi precoci perciò la diagnosi è spesso tardiva ed il tumore si accresciuto notevolmente (macroadenoma) e determina sintomi da compressione visivi (oftalmoplegia) cefalea e disfunzioni dell'adenoipofisi.

L'iperprolattinemia è inoltre associata a ridotta tolleranza al glucosio e iperinsulinemia.

Diagnosi

Si basa sul dosaggio dei livelli basali di PRL.

Valori > 100 ng/dl sono diagnostici di prolattinoma mentre valori compresi tra 25-100 ng/dl sono diagnostici delle altre forme di iperprolattinemia.

Terapia

Viene fatto con **dopaminoagonisti**:

cabergolina 0.5 mg settimana

bromocriptidina 20-30 mg/die per OS

quando la terapia farmacologica non è sufficiente si fa un intervento chirurgico di rimozione dell'adenoma per via transfenoidale.

In corso di iperprolattinemia secondaria la terapia è causale.

Climaterio

Rappresenta una fase di transizione della vita femminile nel corso della quale si verifica una riduzione della capacità riproduttiva fino alla sua scomparsa.

È causata dalla riduzione dell'attività secretoria dell'ovaio dovuta alla **riduzione del patrimonio follicolare** e della sensibilità dei follicoli residui alla stimolazione delle gonadotropine.

Per **menopausa** si intende la cessazione delle mestruazioni spontanee.

Di solito è necessario un periodo di amenorrea di 12 mesi per porre diagnosi di menopausa.

Il climaterio comprende sia il periodo di 5-10 anni che precede la menopausa (**premenopausa**) che il periodo di 5-10 anni che la segue (**postmenopausa**).

Per **perimenopausa** si intende il periodo che immediatamente precede e segue la menopausa.

Il climaterio in genere si colloca tra i **42-54** anni, dopo i 65 anni abbiamo la senilità.

La menopausa in genere insorge intorno ai **51** anni, se insorge prima dei 40 anni si parla di menopausa precoce.

Ci sono vari fattori che hanno la capacità di influenzare il momento di insorgenza della menopausa tra cui magrezza, obesità, altezza e soprattutto il fumo di sigaretta (l'anticipo della menopausa è tanto maggiore quanto maggiore è il consumo di sigarette).

eziopatogenesi

Il climaterio è caratterizzato da una serie di modificazioni neuroendocrine che hanno come risultato finale la riduzione della produzione di estrogeni.

L'**ipoestrogenismo** è infatti il principale responsabile delle alterazioni cliniche tipiche del climaterio.

Nella premenopausa la modificazione endocrina iniziale è rappresentata dalla **riduzione dell'inibina** la cui produzione da parte delle cellule della granulosa diminuisce con il numero dei follicoli attivati per ogni ciclo e quindi con l'età.

La riduzione dell'inibina determina **aumento dei livelli di FSH** e riduzione del rapporto FSH/LH.

L'aumento dell'FSH determina una iperstimolazione ovarica parafisiologica che ha come conseguenza un accelerata crescita del follicolo e quindi una fase follicolare più breve.

Con il tempo la funzione ovarica si riduce progressivamente con riduzione della fase follicolare e comparsa di cicli oligomenorroidici avvolti non accompagnati dall'ovulazione e di fasi luteiniche inadeguate.

In fase perimenzuale le ovulazioni divengono sempre più rare fino a scomparire e le mestruazioni (o meglio emorragie da caduta dei livelli estrogenici) divengono irregolari.

La produzione di estradiolo si riduce progressivamente mentre l'estrone diventa il principale estrogeno circolante.

La riduzione dei livelli di estrogeni è responsabile dell'assenza delle mestruazioni.

Nella postmenopausa l'assenza del feedback-negativo esercitato dagli estrogeni determina l'aumento dei livelli di gonadotropine.

Durante la postmenopausa la bassa contrazione di estrogeni circolanti deriva dall'aromatizzazione extraghiandolare degli androgeni prodotti dall'ovaio e dal surrene.

Clinica

La sintomatologia del climaterio è variabile in relazione alla variabilità dei quadri ormonali, alla reattività di organi ed apparati ed alle reazioni psicologiche (ambiente, relazioni, cultura, stato sociale).

Nella premenopausa sono presenti **alterazioni mestruali e alterazioni dell'equilibrio psico-emotivo e neurovegetativo**: affaticabilità, irritabilità, cefalea, vampate di calore, sudorazione, parestesie, vertigini, palpitazioni, insonnia.

In questo periodo inoltre si verifica un basso tasso di gravidanze (riduzione della fertilità) ed un aumento dell'incidenza di aborto.

Successivamente con il sopravvenire della menopausa e la caduta dei livelli di estrogeni il quadro clinico è dominato dalla vampata di calore.

In una fase più tardiva invece predominano i sintomi dipendenti dai fenomeni involutivi e le alterazioni metaboliche conseguenti alla carenza estrogenica protratta.

Vampata di calore

È la più precoce manifestazione dell'instabilità vasomotoria indotta dall'ipoestrogenismo.

È probabile che le donne che non lamentano vampate siano caratterizzate da sufficienti livelli di estrogeni di origine extraghiandolare.

È caratterizzata da un improvviso **arrossamento** della cute del viso, del collo e della nuca accompagnata da una **sensazione intensa di calore** che si conclude con una profusa **sudorazione** in alcuni casi seguita da sensazione di freddo e da palpitazioni e tachicardia.

La durata varia da alcuni secondi ad alcuni minuti.

La frequenza è variabile da rara a ricorrente ogni pochi minuti ed è aumentata dall'assunzione di alcol e dalle emozioni.

Le vampate sono più frequenti ed intense di notte ed in condizioni di stress.

La vampata può manifestarsi già nella premenopausa e la sua frequenza diminuisce dopo la menopausa.

La vampata di calore si associa ad un picco di LH.

L'eziopatogenesi è probabilmente legata ad un errata lettura della temperatura corporea da parte dei centri termoregolatori che determinano una reazione finalizzata alla dispersione del calore (vasodilatazione, sudorazione).

Infatti è possibile che gli eventi neuroendocrini che sono responsabili del rilascio di GnRH siano funzionalmente associati anche al controllo della termoregolazione.

Manifestazioni cutanee

L'ipoestrogenismo determina assottigliamento dell'epidermide, riduzione dei follicoli piliferi, delle ghiandole sebacee e sudoripare, assottigliamento del derma.

La cute diventa meno elastica e più trasparente per cui sono più facilmente visibili i capillari ed i vasi sanguigni.

Si ha comparsa ed accentuazione delle rughe del viso, rilasciamento dei tessuti palpebrali e delle guance, lassità dei tessuti sottomentonieri.

Vi è tendenza alla secchezza ed alla desquamazione cutanea con tendenza al prurito.

Si ha caduta dei capelli e dei peli ascellari.

In alcune zone (labbro superiore, mento e areole mammarie) al contrario si ha una accentuazione della peluria a causa della persistente produzione di androgeni non antagonizzata dagli estrogeni.

Manifestazioni genito-urinarie

L'apparato genito-urinario va incontro a manifestazioni distrofico-atrofiche che si accentuano con il passare degli anni.

L'utero si riduce di peso e volume, l'endometrio si assottiglia e la componente ghiandolare tende a scomparire.

Si ha diradazione dei peli pubici e riduzione delle grandi labbra e quasi scomparsa delle piccole labbra.

A livello della mucosa vaginale cessa il processo di maturazione e di verifica riduzione della produzione di glicogeno che costituisce il substrato per la flora batterica vaginale.

Si ha quindi **aumento del PH** che passa da 3-4 a 6-8 e riduzione della presenza di bacilli di Doderlein che determinano una maggiore incidenza di infiammazioni con sintomatologia di tipo irritativo: bruciore, prurito, leucorrea, dispareunia ed occasionali perdite ematiche.

La dispareunia è anche dovuta all'accorciamento della vagina con oblitterazione dei fornici vaginali e scomparsa delle pliche e alla ridotta produzione dei fluidi vaginali.

A causa della comune derivazione embrionale anche l'epitelio vescico-ureterale va incontro a modificazioni atrofiche che determinano un aumentata incidenza di cistiti ed uretriti (**sindrome uretrale della menopausa**).

La riduzione del tono e del tessuto elastico della zona perineale determina riduzione della funzione di sostegno degli organi pelvici che può determinare prollasso uretrale e vescicale determinando alterazioni urodinamiche fino all'incontinenza urinaria.

L'incontinenza urinaria può anche essere dovuta ad instabilità del detrusore o alla riduzione del collagene periuretrale causata dall'ipoestrogenismo.

Manifestazioni cardiovascolari

Gli estrogeni determinano nelle donne una protezione dal rischio cardiovascolare in particolare di tipo aterosclerotico per l'effetto sull'assetto lipidico (riduzione delle LDL e dei trigliceridi e aumento delle HDL), per l'azione antiossidante e per il fatto che favoriscono la vasodilatazione (per aumento dell'ERDF e delle prostaciline).

Osteoporosi postmenopausale

L'ipoestrogenismo determina un aumento del riassorbimento osseo che determina riduzione della massa ossea soprattutto a livello dell'osso trabecolare.

La riduzione della massa ossea determina una riduzione della resistenza ossea che predispone alle **fratture** in particolare a livello dei corpi vertebrali, dell'anca e del terzo distale del radio.

Fattori che possono influenzare lo sviluppo dell'osteoporosi postmenopausale sono fattori genetici (che determinano la quantità massima di massa ossea che un individuo acquista nel corso della vita: picco di massa ossea) nutrizionali (dieta ricca di calcio e fosforo) ambientali (fumo, alcol, attività fisica).

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

Molto frequenti in postmenopausa sono anche i **disturbi articolari** che si manifestano con una sintomatologia dolorosa migrante, che al contrario dell'osteoporosi non migliora con l'assunzione di estrogeni.

Il metodo di valutazione della riduzione della massa ossea è rappresentato dalla mineralometria ossea computerizzata MOC.

Nella postmenopausa inoltre si verifica un' aumentata incidenza di distoroidismo e di focolai fibrotici cardiaci.

Terapia

La terapia sostitutiva può essere costituita da soli estrogeni o combinazioni di estrogeni e progestinici.

La terapia con soli estrogeni ha lo svantaggio di determinare iperstimolazione dell'endometrio che determina di conseguenza iperplasia endometriale e predispone all'insorgenza del carcinoma dell'endometrio.

Inoltre gli estrogeni sono coinvolti nella patogenesi del carcinoma della cervice uterina, della mammella e nel carcinoma endometriode dell'ovaio.

Gli studi fatti hanno risultati controversi riguardo all'associazione di questi tumori con l'uso di terapia sostitutiva combinata estroprogestinica.

Ci sono diverse modalità di somministrazione della terapia sostitutiva estroprogestinica:

Ciclica: estrogeni somministrati per 21 giorni associati negli ultimi 10-12 giorni ad un progestinico ed un intervallo libero di terapia di 7 giorni. Determina cicliche perdite mestruali nelle donne che hanno l'utero.

Ciclica continua: con estrogeni somministrati continuativamente per tutto il mese associati nei primi 12 giorni a progestinici.

Continua combinata: con estrogeno e progestinico somministrati insieme tutti i giorni del mese. Non determina perdite mestruali

I benefici della terapia sostitutiva non si limitano alla riduzione dei sintomi del climaterio ma comprendono anche:

Ritardo dell'inizio o **prevenzione della malattia di Alzheimer** poiché gli estrogeni favoriscono la crescita e la sopravvivenza delle cellule neuronali colinergiche e riducono la deposizione della sostanza amiloide.

Protezione del cancro del colon-retto probabilmente dovuta alla riduzione della bile e del rapporto acido-biliari colesterolo, o per azione diretta sulla mucosa a livello di recettori che sono stati messi in evidenza sia sulla mucosa normale che su quella neoplastica

Effetti collaterali

Gli estrogeni possono determinare: crampi agli arti inferiori, tensione mammaria, dolori agli arti, ritenzione idrica, irritazione oculare, nausea e perdite vaginali.

Importante è l'aumento del rischio tromboembolico.

Questi sintomi sono in genere espressione di un sovradosaggio.

Controindicazioni

È dibattuto l'uso di terapia sostitutiva in pazienti che hanno avuto carcinoma dell'endometrio e della mammella.

È una controindicazione la **patologia epatica grave** in fase attiva, poiché gli estrogeni vengono metabolizzati dal fegato, il diabete, la **litiasi biliare** (poiché gli estrogeni riducono i sali biliari e quindi aumentano la formazione di calcoli di colesterolo).

In caso di fibroma o iperplasia endometriale che sono estrogeno dipendenti è consigliabile non effettuare la terapia sostitutiva o eseguire un monitoraggio.

Menopausa precoce

Si parla di menopausa precoce quando si ha cessazione della mestruazione **prima dei 40 anni**.

Può essere dovuta a:

cause genetiche: anomalie del cromosoma X

malattie autoimmuni: tiroiditi, insufficienza cortico-surrenalica, ipotiroidismo

cause metaboliche: galattosemia

cause ambientali: farmaci antineoplastici in particolare agenti alchilanti, radiazioni ionizzanti

cause chirurgiche

la terapia dipende dal desiderio della paziente di avere una gravidanza.

La diagnosi richiede un dosaggio di FSH ed estradiolo con cadenza settimanale per almeno 4 volte e riscontro di valori tipici della postmenopausa.

Se la paziente non desidera avere una gravidanza viene fatta una terapia sostitutiva con estro-progestinici.

sterilità

Si definisce sterilità o infertilità la mancanza di concepimento dopo 1-2 anni di rapporti liberi.

La **sterilità** si definisce come una **assenza della fecondazione** con conseguente mancanza della capacità riproduttiva.

Per **infertilità** invece si intende un deficit **dell'annidamento o dello sviluppo** dell'embrione con incapacità di prosecuzione della gravidanza.

Si definisce **subfertilità** quando entrambi i partners di una coppia definita infertile sono portatori di deficit minori della fertilità, che non sono sempre associati ad infertilità quando presenti in uno solo dei partners.

Circa il **10-15%** delle coppie è infertile:

30% cause maschili

30% cause femminili

30% incompatibilità di coppia (condizione di subfertilità)

l'infertilità può essere suddivisa in:

primaria se la coppia non ha mai ottenuto una gravidanza

secondaria se la coppia ha già avuto gravidanze

Negli ultimi 30 anni si è verificato una riduzione del numero e della densità spermatica, ciò probabilmente è dovuto allo stile di vita (fumo, alcool, alimentazione, abiti stretti, fattori di inquinamento, fattori introdotti con l'alimentazione come fitoestrogeni, pesticidi, ormoni).

Anche nella donna si è visto un incremento dell'infertilità probabilmente per un aumento dei radicali liberi, infezioni croniche, attività sessuale precoce (infezione più frequente: HPV, Clamidia, Gonococco).

La fecondazione è teoricamente possibile nel periodo periovulatorio (**12°-20°**) giorno, l'ovocità ha una possibilità di sopravvivenza di circa 1 giorno mentre gli spermatozoi di circa 2-5 giorni.

INFERTILITA' MASCHILE

affinché l'uomo sia fertile è necessario che:

la spermatogenesi sia normale

gli spermatozoi completino la loro maturazione durante il transito attraverso le vie spermatiche

le vie spermatiche siano pervie

sia prodotta una adeguata quantità di liquido seminale ai fini della nutrizione

il maschio sia in grado di depositare il seme in vagina

gli spermatozoi siano sufficientemente mobili per raggiungere l'ovulo e siano capaci di fecondarlo

l'infertilità può essere suddivisa in:

escretoria quando la produzione di spermatozoi è normale ma si ha una alterazione a livello delle **vie spermatiche**

produttiva quando si ha una alterazione della **spermatogenesi**

eziopatogenesi

le cause di sterilità maschile possono essere raggruppate in:

endocrinologiche

alterazioni ormonali ipofisarie o ipotalamiche (**ipogonadismo ipogonadotropo**)

deficit di androgeni testicolari (**ipogonadismo ipergonadotropo**)

iperandrogenismo (iperplasia surrenalica congenita o tumori testicolari secernenti)

resistenza periferica agli androgeni per alterazione del recettore sulle cellule bersaglio

iperestrogenismo (obesità)

disfunzioni tiroidee

organiche

anorchia

distrofia testicolare

atresia o agenesia dei deferenti, delle vescicole seminali e dei dotti eiaculatori

criptorchidismo

varicocele

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

orchite (in particolare orchite bilaterali conseguenti a parotite in quanto possono evolvere a sclerosi dei tubuli seiminiferi)

chemioterapici (che inibiscono la replicazione delle cellule in attiva mitosi come quelle germinali)
radioterapia

malattie sistemiche (come stati di malnutrizione, obesità per incremento dell'aromatizzazione degli androgeni a estrogeni a livello del tessuto adiposo, l'alcolismo per effetto inibitorio dell'etanolo sulla steroidogenesi testicolare, cirrosi epatica per eccesso di estrogeni scarsamente catabolizzati dal fegato, IRC che interferisce con il normale metabolismo degli ormoni implicati nella spermatogenesi e possono produrre sostanze tossiche per i tubuli seminiferi)

fumo (che blocca la funzionalità e la motilità degli spermatozoi)

immunologiche caratterizzate dalla presenza di auto-Ab anti spermatozoo o anti tubuli seiminiferi (che in genere vengono prodotti in seguito ad un trauma che altera la barriera emato-testicolare)

genetiche (sono caratterizzate da fenomeni di ialinizzazione e sclerosi dei tubuli seminiferi)

sindrome di Klinefelter

sindrome XXY

sindrome XYY

sindrome di Kartagener (caratterizzata dalla mancanza dei bracci di dineina che costituiscono i filamenti della coda degli spermatozoi che hanno quindi un deficit di motilità, questa anomalia presente anche a livello delle cellule dei seni paranasali e dell'albero respiratorio determina bronchiectasie, sinusite cronica, sperma immobile e situs viscerum inversus)

meccaniche

infezioni delle vie seminali (epididimiti, vasculiti e prostatiti) : nelle forme acute i batteri presenti nel liquido spermatico determinano agglutinazione o immobilizzazione degli spermatozoi, mentre nelle forme croniche si determina una stenosi con ostruzione parziale o completa delle vie spermatiche

traumi del testicolo

torsione del funicolo spermatico

da deficit di eiaculazione

lesioni neurologiche o iatrogene dello sfintere vescicale interno con conseguente eiaculazione retrograda
lesioni neurologiche o iatrogene dei centri simpatici deputati all'eiaculazione (in corso di linfadenectomia retroperitoneale allargata) con conseguente aneiaculazione o eiaculazione retrograda

iatrogene

interventi chirurgici

farmaci che agiscono con diversi meccanismi: interferenza sulla sintesi degli androgeni (chetoconazolo e spironolattone) blocco dell'azione periferica degli androgeni per competizione con il recettore (spironolattone e cimetidina) inibizione della spermatogenesi (chemioterapici e antineoplastici come la ciclofosfamida) innalzamento dei livelli di estrogeni

impotenza

alterazione della spermatogenesi

blocco maturativo (visibile alla biopsia)

DAG = microdelezioni a livello del braccio corto del cromosoma 11 dove si trovano i loci genetici che regolano la spermatogenesi determinando azospermia

alterazioni del pene

ipospadia

epispadia

clinica

L'ipogonadismo determina delle conseguenze cliniche dovute al deficit di testosterone che sono profondamente diverse a seconda dell'età di insorgenza.

Il deficit di testosterone durante la vita fetale determina pseudoermafroditismo maschile.

Il deficit di testosterone prima della pubertà determina eunucoidismo caratterizzato da:

riduzione dei peli ascellari, pubici, del viso e del corpo

riduzione della libido, dell'erezione e della potenza

riduzione della forza muscolare e della resistenza fisica

assenza dello scatto puberale staturale

assenza della saldatura dei segmenti ossei con conseguente allungamento degli arti che risultano sproporzionati rispetto al tronco

sviluppo parziale delle masse muscolari
 timbro acuto della voce
 genitali di dimensione infantile
 steatosi
 obesità ginoide con deposito di tessuto adiposo a livello della radice delle cosce e dei glutei
 il deficit che si instaura dopo la pubertà invece determina:
 astenia
 riduzione della libido e della potenza
 involuzione dei testicoli e dello scroto
 rarefazione dei peli (riduzione della frequenza delle rasature)
 rughe agli angoli della bocca e degli occhi (facies ipogonadica)

diagnosi

L'anamnesi è volta a valutare eventuali anomalie congenite, malattie sistemiche, infezioni, traumi, o esposizione ad agenti tossici di ogni singolo organo implicato nella fertilità maschile.

Vanno chiesti anche i disturbi disurici che sono tipici dei pazienti con flogosi cronica delle vie seminali.

L'esame obiettivo generale deve valutare le proporzioni corporee, la distribuzione dei peli, la eventuale presenza di ginecomastia.

L'esame obiettivo locale deve valutare:

sede e dimensione dei testicoli (il mancato apprezzamento dei testicoli a livello dello scroto indirizza verso criptorchidismo, agenesia, ectopia testicolare)

consistenza dei testicoli: testicoli piccoli e duri sono indice di ialinizzazione e fibrosi (in genere da disgenesia dei tubuli seminiferi), testicoli soffici e molli sono caratteristici dell'ipogonadismo ipogonadotropo

la presenza di **varicocele** va ricercata in posizione eretta facendo eseguire al soggetto un'espirazione forzata a glottide chiusa e palpando il cordone spermatico al di sopra del testicolo, dove può essere apprezzata una distensione del plesso pampiniforme

dimensioni e dolorabilità degli **epididimi**

presenza o assenza dei deferenti

dimensioni, consistenza e dolorabilità della **prostata**

eventuali patologie del **pene** (epispadia, ipospadia, fimosi etc.)

L'indagine alla base delle diagnosi di infertilità maschile è lo **spermiogramma** ossia l'indagine microscopica dello sperma ottenuto per masturbazione dopo 3-4 giorni di astinenza.

Dello sperma si valutano i seguenti parametri:

volume: deve essere di **3 ml**, un basso volume è indice di ostruzione delle vie seminali

PH: deve essere compreso tra 7.2 e 8, un PH acido è generalmente indice di agenesia o ostruzione completa dei deferenti

Coagulabilità e liquefazione: le alterazioni della coagulazione sono indice di patologia a carico delle ghiandole accessorie, prostata in particolare

Viscosità: che è spesso aumentata in corso di flogosi delle vie seminali

Concentrazione degli spermatozoi: che deve essere $> 20 \times 10^6$ per ml la riduzione del numero degli spermatozoi viene definita **oligospermia**, mentre la assenza completa di spermatozoi **azoospermia**

Motilità degli spermatozoi: normalmente almeno il 50% degli spermatozoi hanno una motilità **lineare e progressiva**, la riduzione della motilità degli spermatozoi viene definita astenospermia

Morfologia: alterazioni del corpo e specialmente della testa degli spermatozoi sono spesso connesse con l'incapacità a penetrare l'ovocita (la testa normalmente è allungata, sferica non è normale), il seme fertile deve contenere almeno il 30% di spermatozoi con forma normale, la presenza di spermatozoi con morfologia anormale viene definita teratospermia

Presenza di batteri e/o leucociti: indica la presenza di infezioni

Quantità di fruttosio: è indice di una eventuale ostruzione o atresia delle vaschette seminali o dei deferenti

Poiché c'è una estrema variabilità nelle caratteristiche dello sperma prima di esprimere un giudizio di infertilità l'esame va ripetuto almeno 3 volte nel giro di 2-3 mesi.

Indagini di laboratorio:

valutazioni ormonali basali

Testosterone e HSBG

Il testosterone è un ottimo indice della funzione endocrina del testicolo tuttavia in alcune patologie come ipotiroidismo, acromegalia, obesità, associate a riduzione dell'SHBG il dosaggio del testosterone (legato) fornisce valori bassi senza che vi sia una alterazione della funzione testicolare.

In tali casi è indicato il dosaggio della frazione libera del testosterone.

Diidrotestosterone DHT

LH ed FSH

La riduzione dei valori di testosterone in presenza di normali valori di LH indica una patologia testicolare, mentre in presenza di bassi valori di LH una patologia ipotalamo-ipofisaria.

Se testosterone ed LH sono entrambi elevati si può essere in presenza di una patologia ipersecretiva ipotalamo-ipofisaria, o di insensibilità ipofisaria al feedback del testosterone o di tumori testicolari secernenti GC.

Se i valori di FSH sono elevati vi è in genere un danno delle cellule germinali o più raramente un tumore ipofisario FSH secernente.

Inibina indica lo stato funzionale delle cellule del Sertoli

Prolattina

La valutazione della prolattinemia permette di identificare gli ipogonadismo ipogonadotropo dovuti ad iperprolattinemia.

1) Test dinamici

Test di stimolazione con GC (gonadotropina corionica) che ha attività simile all'LH e quindi esplora la riserva funzionale delle cellule di Leydig: in caso di danno gonadico non si ha incremento di testosterone che invece è presente nell'individuo normale e in caso di danno ipotalamo-ipofisario.

Test di stimolazione con GnRH: in caso di danno gonadico si ha una risposta esagerata mentre in caso di danno ipotalamo-ipofisario non si ha risposta

Esame del cariotipo

È fondamentale per distinguere un ipogonadismo ipogonadotropo acquisito da uno congenito di origine genetica.

Indagini strumentali:

ecografia

permette l'individuazione di testicoli endoaddominale, cisti o tumori degli organi accessori.

eco-doppler

permette di valutare il flusso arterovenoso e la pervietà di vene ed arterie peniene ed endoaddominali.

Biopsia testicolare

È fondamentale per distinguere azospermie da ostruzione delle vie spermatiche da azospermie vere (da deficit della spermatogenesi), valuta inoltre il numero di cellule germinative, del Leydig e del Sertoli e il grado di ialinizzazione delle strutture tubulari e la fibrosi peritubulare.

Vasodeferentografia

È una indagine invasiva che viene utilizzata quando si sospetta una ostruzione dei deferenti o delle vescichette seminali.

Venografia (NO secondo chirurgia)

Viene eseguita nella vena spermatica e nella vena testicolare al fine di individuare testicoli ritenuti o ectopici o con varicocele.

Terapia

Gli ipogonadismi possono essere risolti mediante una terapia ormonale che consiste nella somministrazione esogena dell'ormone deficitario ma quasi mai si ha la ripresa della fertilità.

È comunque importante effettuare la terapia sostitutiva che garantisce una adeguata virilizzazione, rapporti sessuali soddisfacenti e un adeguato trofismo muscolare.

La terapia con androgeni deve essere iniziata dopo i 14 anni in quanto in fase prepuberale può indurre una precoce saldatura delle cartilagini epifisarie con conseguente bassa statura.

Negli ipogonadismi ipogonadotropi viene fatta la somministrazione di gonadotropine che può anche ripristinare la spermatogenesi.

Una eventuale iperprolattinemia può essere curata tramite somministrazione di bromocriptina o mediante ablazione chirurgica del prolattinoma.

Alterazioni organiche come criptorchidismo e varicocele possono essere corrette chirurgicamente.

Le infezioni delle vie seminali possono essere risolte tramite terapia antibiotica e antinfiammatoria, mentre le stenosi dovute ad infezione cronica possono essere trattate con intervento chirurgico.

Le patologie testicolari autoimmuni vengono trattate con corticosteroidi.

Nei casi in cui non è possibile ottenere il ripristino della fertilità si ricorre a tecniche di fecondazione assistita tramite prelievo degli spermatozoi dal testicolo (MESA) o dall'epididimo (TESA) e inoculazione intrauterina (LUI) o fecondazione in vitro (IVF) o iniezione diretta di un singolo spermatozoo in un ovocita prelevato chirurgicamente (ICSI).

INFERTILITA' FEMMINILE

L'età agisce modificando la fertilità in quanto con l'avanzare degli anni si verifica un aumento dell'FSH, una riduzione dell'inibina e degli estrogeni ed invecchiamento degli ovociti.

Si ha inoltre un aumento dell'abortività.

cause ormonali (30-40%):

anovularietà

alterazione dei rapporti ormonali tra FSH/LH e estrogeni/progesterone

iperprolattinemia

insufficienza funzionale del corpo luteo (precoce distruzione o ridotta capacità di produrre progesterone), in cui sarebbe più corretto parlare di infertilità più che di sterilità in quanto la ridotta produzione di progesterone ostacola l'annidamento e lo sviluppo dell'embrione

alterazione della recettività della mucosa endometriale ad estrogeni e progesterone

sindrome dell'ovaio policistico

cause organiche:

tubariche 35%

anomalie congenite (agenesia, atresia, ipoplasia)

infezioni (in particolare da Clamidia)

anomalie del tratto fimbriale o dislocazione del padiglione con perdita dei fisiologici rapporti tra tuba ed ovaio (perdita del pick-up), per la diagnosi è necessaria la laparoscopia esplorativa.

Aderenze peritoneali tra salpingi ed ovaio per esiti di MIP o endometriosi.

Ostruzione post-flogistica

Gravidanza ectopica tubarica

Per la diagnosi è fondamentale l'**isterosalpingografia** (che può anche avere un ruolo terapeutico) o eventualmente la **laparoscopia**.

Una nuova tecnica è la **salpingoscopia** che può essere fatta su guida isteroscopica o laparoscopica.

Uterine 5%

Malformazioni

Anomalie di posizione

Infiammazioni: indipendentemente dalla formazione di aderenze possono determinare alterazione della recettività agli ormoni ovarici.

Aderenze (sindrome di Asherman)

Lesioni traumatiche

Grossi polipi o fibromi: determinano ipercontrattilità uterina

Cervicali 5-10%

Malformazioni

Lesioni acquisite come stenosi, lacerazioni, aderenze

ostilità muco-cervicale: assenza o scarsità del muco cervicale o muco funzionalmente inadeguato (in genere da **ipoestrogenismo**) o presenza di Ab anti-spermatozoo

dismucorrea per processi infettivi: cervicite cronica che determina alterazione della fluidificazione del muco

esiti di conizzazione e cauterizzazione: riduzione dell'epitelio cilindrico secernente con riduzione della produzione di muco

In caso di alterazione del muco cervicale si possono somministrare estrogeni topici.

Vaginali

Malformazioni che ostacolano il rapporto sessuale impedendo una normale deposizione del seme in vagina

Alterazioni del PH: una eccessiva acidità può ostacolare la migrazione spermatica

Cause pelviche

Aderenze esito di MIP

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

Endometriosi

Aderenze postchirurgiche in particolare dopo intervento di appendicectomia

cause immunologiche:

Ab anti-embrione

Ab anti-sperma

Diagnosi

Anamnesi familiare: presenza di malattie ereditarie.

anamnesi personale: durata dell'infertilità, esposizione a fattori **tossici**, abitudini alimentari e voluttuarie (**fumo e alcol**), uso di **farmaci** (derivati fenotiazidici, antipertensivi, antidepressivi triciclici) o **droghe**.

Anamnesi patologica: pregressi episodi di infezione tubercolare o MIP, pregressi interventi laparoscopici o laparotomici.

Anamnesi mestruale: mentre l'amenorea e l'oligomenorrea depongono per l'anovulazione, cicli mestruali regolari preceduti da una marcata sintomatologia premestruale o con dismenorrea sono in genere ovulatori.

Storia sessuale: impossibilità del rapporto per problemi di impotenza o eiaculazione precoce, vaginismo e dispareunia, numero dei rapporti e momento del ciclo in cui avvengono.

Esame ginecologico: deve documentare la presenza di malformazioni o patologie.

È fondamentale l'anamnesi e l'esame obiettivo per decidere se dare un periodo di attesa o fare direttamente i test specifici.

Incapacità di concepire da meno di un anno con anamnesi ed esame obiettivi negativi → **attesa**Incapacità di concepire da meno di un anno con anamnesi ed esame obiettivo positivi o donna in età maggiore di 30 anni → **test specifici**Incapacità di concepire da più di un anno con anamnesi ed esame obiettivo negativo o positivo → **test specifici**La diagnosi di alterazioni ormonali viene fatta tramite la determinazione di **LH, FSH, PRL, estradiolo, androgeni e ormoni tiroidei** con prelievo al **4-5° giorno** del ciclo.Il dosaggio del **progesterone** invece va eseguito in fase luteinica media (**20°-23° giorno**), valori plasmatici di progesterone compresi tra 10-30 ng/ml sono indice di avvenuta ovulazione.**Dosaggi seriati del progesterone** nella fase luteinica (15°-21°-25° giorno) servono per valutare l'adeguatezza della fase luteinica.Si può valutare anche il **picco di LH nelle urine** che normalmente si verifica 10-12 ore prima dell'ovulazione, il test può essere eseguito quotidianamente dalla paziente sulle urine del mattino.Per valutare l'avvenuta ovulazione può essere fatta la **biopsia endometriale** che va effettuata in fase secretiva avanzata (**26°-28° giorno**) la quale fornisce anche preziose indicazioni sulla recettività dell'endometrio al progesterone.Anche l'**ecografia transvaginale** può essere utilizzata per monitorare la maturazione follicolare ed è molto utile per la diagnosi delle condizioni in cui la luteinizzazione avviene senza che si verifichi la rottura del follicolo e quindi la liberazione dell'ovocita e per la valutazione della risposta dell'endometrio agli ormoni secreti in fase luteinica (che è fondamentale perché avvenga l'annidamento).La valutazione più semplice dell'avvenuta ovulazione si basa sul **monitoraggio della temperatura** basale tramite termometro vaginale che ha un range minore (35-38°) ma una maggiore sensibilità (10° di grado).Una stima delle qualità del muco cervicale può essere fatta tramite il cosiddetto **score cervicale** che considera qualità, filanza (fino a 10 cm), cristallizzazione (a foglia di felce dopo essiccamento su vetrino), apertura dell'orifizio uterino esterno (massima in fase preovulatoria).

Lo score cervicale è tanto maggiore quanto più il muco è estrogenico.

Un altro parametro importante è il PH.

Post-coital test è un test in grado di stimare la compatibilità tra muco cervicale e spermatozoi.

Il muco viene prelevato dal canale cervicale alcune ore dopo il rapporto sessuale ed esaminato al microscopio.

Il PCT è positivo se ci sono più di 7 spermatozoi dotati di moto lineare progressivo per campo, negativo se questi sono meno di 1, dubbio se sono compresi tra 1 e 7.

Un PCT negativo può essere dovuto anche ad anomalie degli spermatozoi ma in caso di spermioγραμμα normale depone per un'alterazione del muco cervicale, se però lo score cervicale è elevato la causa dell'incompatibilità tra muco e spermatozoi può essere la presenza di anticorpi anti-spermatozoo.

Si possono quindi fare dei **test corciati** con sperma o muco di donatori per evidenziare quale dei 2 membri della coppia è dotato di Ab anti-spermatozoi.

Terapia

Fecondazione assistita

inseminazione artificiale

introduzione artificiale del liquido seminale nelle vie genitali femminili allo scopo di agevolare il concepimento.

Si distingue in:

omologa quando viene utilizzato il seme del partner

eterologa quando viene utilizzato il seme di un donatore

il seme può essere iniettato in diverse sedi in base al tipo di infertilità della coppia: intravaginale, paracervicale, intracervicale, intrauterina, intraperitoneale.

fecondazione in vitro con embrio transfer

consiste nella fecondazione in vitro dell'ovulo e dello spermatozoo a formare un embrione che viene inserito a livello della cavità uterina.

Inizialmente va fatta l'induzione delle superovulazione tramite analoghi del GnRH, gonadotropine e clomifene citrato in varia combinazione, in modo da ottenere un numero elevato di ovociti.

Il recupero di questi ovociti viene fatto tramite puntura ed aspirazione del liquido follicolare in corso di laparoscopia o su controllo ecografico transvaginale.

Vengono quindi selezionati gli ovociti maturi.

Nel frattempo il liquido seminale del partner viene trattato in vitro in modo da selezionare gli spermatozoi più mobili e con migliore morfologia.

Quando gli ovociti vengono preincubati in modo che completino la seconda metafase e quindi vengono aggiunti gli spermatozoi.

Degli embrioni ottenuti ne vengono introdotti in cavità uterina 3-4 che rappresentano un compromesso tra l'aumento delle possibilità di gravidanza e il rischio di gravidanze plurigemellari.

L'introduzione in cavità uterina avviene per via transcervicale per mezzo di appositi cateteri da transfer.

Sono nel 15-30% dei casi si ottiene la gravidanza, inoltre la percentuale di aborti spontanei è elevata tanto che il successo della tecnica complessivamente è del 15%.

- **Gamete intrafallopian transfer**

questa tecnica richiede che almeno una delle 2 salpingi sia pervia e funzionante.

Gli ovociti ed il campione seminale preparato vengono caricati sullo stesso catetere e trasportati nel tratto ampollare della tuba.

Malformazioni

MALFORMAZIONI DEI GENITALI ESTERNI

Agenesia e duplicità della vulva

Sono anomalie rare.

Ipertrofia della vulva

È più frequente e può necessitare di correzione chirurgica.

Imene imperforato

Si manifesta al menarca per impossibilità di eliminare il flusso mestruale che si raccoglie all'interno determinando **ematocolpo, ematometra, ematosalpinge ed emoperitoneo**.

È presente inoltre dolore.

La diagnosi si basa sulla valutazione dell'imene che appare teso e bluastro, sull'esplorazione rettale che mette in evidenza una massa voluminosa e poco mobile all'interno della pelvi e soprattutto sull'ecografia.

La terapia consiste nell'incisione dell'imene e nel drenaggio della raccolta ematica.

MALFORMAZIONI DELLA VAGINA

Setti vaginali

Possono essere trasversali (diaframmi) o longitudinali.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

I trasversali sono più frequenti e possono essere perforati e quindi in genere asintomatici o imperforati e dare origine alle stesse conseguenze dell'imene imperforato.

I setti vaginali longitudinali possono essere incompleti o completi determinando una vagina doppia.

Aplasia vaginale

È dovuta ad un difetto di canalizzazione del dotto di Muller.

Possono essere totali o parziali e determinano ritenzione mestruale.

MALFORMAZIONI UTERINE

Sono dovute a difetti di fusione dei dotto di Muller.

Vengono diagnosticate tramite ecografia, isterosalpingografia, isteroscopia o laparoscopia.

La terapia è chirurgica tramite interventi di **metroplastica**.

Utero unicorne

È presente soltanto un emiutero collegato con la tuba e l'ovaio dello stesso lato.

L'altro corno uterino manca o è rudimentale e può essere comunicante (si corre il rischio che si instauri una gravidanza che determina la rottura) o non comunicante (si verifica ematometra).

Utero didelfo o bicorni-bocolle

Sono presenti 2 emiuteri perfettamente identici, ognuno dei quali comunica con la relativa salpinge.

È associato spesso a vagina doppia e rappresenta il risultato della mancata fusione dei dotto di Muller.

Utero bicorni

Può essere completo o parziale a seconda del grado parziale o totale di separazione dei 2 corni uterini.

Il fondo dell'utero è diviso da una incisione più o meno profonda mentre le 2 cavità sono simili a quelle dell'utero setto.

Utero arcuato

Forma più lieve della duplicità della cavità uterina che presenta un infossamento ad arco dell'aperte fundica.

Può essere causa di infertilità.

Utero setto

È caratterizzato dalla duplicità della cavità uterina che è divisa da un setto mediano che parte dal fondo uterino e raggiunge il collo.

Se il setto occupa solo una parte della cavità uterina si parla di utero subsetto.

Queste 2 anomalie sono causa frequente di infertilità e di aborto spontaneo dovuto ad impianto a livello del setto.

Ipoplasia dell'utero

Se interessa solo il corpo e non il collo si verifica un basso rapporto tra le 2 parti come nell'età infantile (utero infantile).

È patologico quando la cavità uterina è < 6 cm.

Determina aborto.

MALFORMAZIONI TUBARICHE

Agenesia bilaterale

Associata ad agenesia uterina.

Agenesia unilaterale

Associata ad utero unicorne unilaterale.

Ipoplasia

Tuba soprannumeraria spesso associata ad ovaio soprannumerario.

Padiglioni accessori

Possono andare incontro a torsione o essere sede di gravidanza ectopica, pertanto vanno asportati.

MALFORMAZIONI OVARICHE

Ovaie soprannumerarie

Sono più facilmente soggette a neoplasie solitamente benigne.

Ovaie accessorie

Consistono in frammenti di tessuto ovarico congiunti all'ovaia che non presentano rischio di degenerazione neoplastica.

Dislocazioni ovariche

Sono date da dislocazioni ovariche in un sacco peritoneale nelle regioni inguinale o crurale.

Vanno differenziate da altri tipi di ernia in queste sedi.

Anomalie di posizione dell'utero

L'utero fisiologicamente si trova in una posizione di anterversoflessione.

Angolo di versione è l'angolo aperto in avanti di circa 90° che si forma tra l'asse longitudinale dell'utero e quello della vagina

Angolo di flessione è l'angolo aperto in avanti di 120° che si forma tra il corpo ed il collo dell'utero

Le anomalie di posizione dell'utero comprendono:

Retrodeviazione

Iperantiflessione

Laterodeviazione

Rotazioni

torsioni

RETRODEVIAZIONE UTERINA

È l'anomalia di posizione più frequente dell'utero che può manifestarsi con una retroversione o una retroflessione o entrambe (**retroversoflessione**).

Retroversione: quando l'asse dell'utero forma con l'asse della vagina un angolo aperto indietro

Retroflessione: quando l'asse del corpo forma con l'asse del collo un angolo aperto indietro

La retrodeviazione si dice **fissa** quando non può essere corretta con le manovre bimanuali in corso di esplorazione ginecologica, **mobile** quando ciò è possibile senza arrecare dolore alla paziente.

La retrodeviazione può essere congenita o acquisita:

lassità dei legamenti rotondi

puerperio: rilassamento post-gravidico degli apparati di sostegno dell'utero, aggravato da un eventuale processo flogistico

endometriosi pelvica

MIP che può favorire il formarsi di aderenze

Presenza di tumori

Clinica

I sintomi principalmente sono legati ad alterazione della circolazione pelvica:

Dolori sacro-coccigei

Leucorrea abbondante

Dismenorrea e dispaurenia

Disturbi della minzione e della defecazione

Alterazioni della fertilità

Alterazioni mestruali

Diagnosi

L'esame ginecologico evidenzia che la porzione uterina che si trova in vagina è spostata in avanti ed in alto e che l'orifizio uterino esterno è rivolto verso la parete vaginale anteriore ed il pube.

L'ecografia e l'isterografia possono confermare l'anomala posizione uterina.

Terapia

Solo in caso di grave sintomatologia è indicato l'intervento chirurgico di **isteropessi** al fine di portare l'utero in posizione fisiologica.

IPERANTIFLESSIONE DELL'UTERO

Si verifica quando l'angolo aperto in avanti tra corpo e collo dell'utero diventa minore di 90° .

Può essere primitiva o secondaria a processi infiammatori o endometriosi.

La sintomatologia è caratterizzata da alterazioni mestruali, dismenorrea e a volte infertilità.

La dismenorrea è causata dalla stenosi del canale cervicale che determina difficoltà al deflusso del sangue che si raccoglie nella cavità uterina, la distende e determina contrazioni dolorose dell'utero.

Prolasso genitale

Discesa verso il basso attraverso lo iatus urogenitale del pavimento pelvico dei visceri pervici con grado ed associazione variabile:

Isterocele o isteroptosi: utero

Colpocele: vagina

Cistocele: vescica

Ureterocele: uretra

Rettocele: retto

Enterocele: anse intestinali

Nel prolasso utero-vaginale si verifica la discesa delle pareti vaginali associata a quella dell'utero che si abbassa all'interno della vagina.

Le pareti vaginali finiscono così per comparire a livello della rima vulvare fino ad uscire da essa, così come la portio uterina.

La vescica segue la discesa della vagina come pure il retto.

Soprattutto se la paziente presenta anche incontinenza urinaria da sforzo, l'uretra forma un rilievo convesso e la sua parete posteriore sporge in vagina.

Infine si può verificare una discesa della anse intestinali che spingono in avanti il peritoneo che riveste la parete posteriore del cavo di Douglas fino ad insinuarsi nello spazio retto-vaginale (enterocele o ernia del Douglas).

Si manifesta soprattutto nella **postmenopausa** e nel **puerperio**, è più frequente nelle **pluripare**.

In base all'entità del prolasso possiamo distinguere 3 gradi:

1° grado: quando il collo dell'utero e le pareti vaginali sono ancora contenute nella vagina

2° grado: quando il collo uterino e/o le pareti vaginali affiorano alla rima vulvare senza fuoriuscire da essa

3° grado o totale: quando il collo uterino e le pareti vaginali sporgono dalla rima vulvare

eziopatogenesi

L'eziopatogenesi è legata al deficit di 2 strutture:

Sistema di sostegno rappresentato dal pavimento pelvico (diaframma pelvico e diaframma urogenitale)

Sistema di sospensione costituito dalla fascia endopelvica e dai legamenti

Le principali cause sono:

Fattori congeniti

Fibrosi post-traumatica del pavimento pelvico in particolare dopo il parto

Perdita di fibre collagene ed elastiche causata dal **deficit estrogenico**

Aumento della pressione endoaddominale: obesità, tosse, stipsi, sforzi

Clinica

Spesso è presente un **dolore lombosacrale** e un senso di stiramento ai quadranti addominali inferiori che si accentua con la prolungata stazione eretta.

Vi può essere **disuria** (per l'ostacolo alla minzione) e **pollachiuria** per la difficoltà nello svuotamento della vescica, la presenza di residuo menzionale inoltre determina infezioni ricorrenti.

Può essere associata **incontinenza urinaria** per i comuni meccanismi eziopatogenetici.

Il rettocele può determinare disturbi della defecazione e tenesmo rettale.

Diagnosi

All'esame ginecologico è possibile osservare direttamente il prolasso nei casi più gravi in posizione clinostatica, nei casi meno gravi sotto ponzamento o chiedendo alla paziente di tossire o in posizione ortostatica.

Terapia

La terapia è chirurgica.

FLOGOSI DELL'APPARATO GENITALE FEMMINILE

L'apparato genitale femminile è dotato di specifici meccanismi di difesa contro l'insorgenza di processi flogistici:

Barriere anatomiche: rima vulvare, imene, muco cervicale, istmo uterino

Barriere biologiche: epitelio pluristratificato della vagina (gli estrogeni determinano un aumento di spessore dell'epitelio), PH acido del fluido vaginale (dovuto alla produzione di glicogeno da parte dell'epitelio e dalla sua trasformazione in acido lattico da parte dei lattobacilli), presenza di una flora microbica saprofitica

La **flora saprofitica vaginale** è costituita dal bacillo di Doderlein, dai Lactobacilli, dai bacilli Difterioidi e dal Corynebacterium, microrganismi acido-resistenti e non patogeni.

Essa attraverso un meccanismo di competizione biologica ostacola l'attecchimento dei germi patogeni all'interno delle prime vie genitali.

La flora saprofitica è una entità dinamica influenzabile da modificazioni ormonali o da eventi traumatici o terapie antibiotiche.

Nelle flogosi infettive il contagio si può avere per diverse vie:

Trasmissione sessuale (malattie sessualmente trasmesse MST): HSV1, HSV2, HPV, Tricomonas, Vaginalis, Clamydia Tracomatis, Candida, Gardenella Vaginalis, Neisseria Gonorrhoeae, Treponema Pallidum, Streptococco β -emolitico

Interventi chirurgici sulle vie genitali basse (aborti, diatermocoagulazione)

Contatto con elementi ed oggetti contaminati (acqua, biancheria)

Diffusione per contiguità da altri organi pelvici

Condizioni che aumentano la suscettibilità alle infezioni sono deficit immunitari, ipoestrogenismo, utilizzazione di estroprogestinici, presenza di IUD.

Anche certi collants o jeans aderenti traumatizzano i tessuti determinando uno stato di infiammazione che favorisce l'impianto dei germi.

Una caratteristica delle infezioni genitali è la **natura polimicrobica** poiché la primitiva infezione favorisce l'instaurarsi di infezioni secondarie da parte di germi opportunisti.

Le infezioni dell'apparato genitale inizialmente localizzate possono interessare più regioni tramite una diffusione canalicolare o linfo-ematogena.

FLUOR O LEUCORREA

La leucorrea è uno dei principali sintomi di una vulvovaginite.

Ci sono diversi tipi di leucorrea non associati a vulvovaginite:

Leucorrea delle adolescenti: aumento del fluido vaginale che si verifica nell'epoca prepuberale in seguito a squilibri nutrizionali o vitaminici

Leucorrea che segue la mestruazione: è dovuta alla ritardata rigenerazione dell'endometrio

Leucorrea ovulatoria: perdita di muco chiaro, filante durante l'ovulazione dovuta al picco di estrogeni

Leucorrea gravidica e puerperale: dovuta ad aumentata vascolarizzazione dell'apparato genitale

Leucorrea senile: dovuta alla carenza di estrogeni e associata a trasudazione vaginale e distrofia

Leucorrea iatrogena: dovuta all'assunzione di contraccettivi, abuso di irrigazioni vaginali, assorbenti interni

Leucorrea psicogena

PRURITO VULVARE

Può essere legato ad una vulvovaginite o provato da cause locali o generali.

L'eziopatogenesi è legata alla liberazione di istamina e prostaglandine.

Cause locali:

Vulvovaginite da Candida Albicans e Tricomonas Vaginalis

Vulviti da contatto (irritative ed allergiche)

Lesioni distrofiche della vulva

Infezioni dermatofitiche (tinea cruris)

Carcinoma di situ e malattia di Paget

Cause generali:

Diabete

Dermatosi generalizzata

Malattie epatiche (cirrosi, ittero colestasico)

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

Malattie endocrine (ipertiroidismo, ipotiroidismo, iperparatiroidismo)
 Insufficienza renale cronica
 Leucemie e linfomi
 Malattie gastrointestinali (morbo di Crohn)
 Farmaci
 Meccanismi psico-somatici

Vulvo-vaginiti

Con il termine vaginite si intende l'infiammazione a carico della vagina che quasi sempre interessa anche la vulva configurando il quadro della vulvo-vaginite.

Nella maggior parte dei casi l'infiammazione interessa soltanto la mucosa anche se talvolta può estendersi all'intera parete.

Il sintomo principale è rappresentato dalla **leucorrea** ossia dall'aumento del fluido vaginale che determina perdita vaginale biancastra, quando la perdita assume un colore giallastro, purulento prende il nome di **leucoxantorrea**.

L'estensione dell'infiammazione alla vulva determina **bruciore e prurito** vulvare.

VULVO-VAGINITE DA CANDIDA

L'infiammazione vaginale è una malattia tipica dell'età riproduttiva verificandosi nel 15% delle donne in età fertile.

Nel 90% dei casi l'agente eziologico è la **Candida Albicans** mentre nel 10% dei casi è la **Candida Glabrata**.

La trasmissione di questa malattia avviene principalmente per via sessuale.

Anche l'inquinamento dei bagni e della biancheria e l'ambiente caldo-umido possono favorire la diffusione dell'infezione.

L'infezione nel maschio può determinare l'insorgenza di una **balanite micotica** spesso asintomatica.

Una caratteristica importante della Candida è l'alto grado di competizione con gli altri microrganismi, la Candida è infatti un germe **opportunist** che si moltiplica quando gli altri microrganismi o le difese immunitarie si riducono.

L'insorgenza dell'infezione è pertanto fortemente condizionata dalla suscettibilità individuale.

Sono in grado di favorire l'insorgenza dell'infezione deficit immunitari o uso di CCS, alterazioni del metabolismo (diabete), presenza di altre infezioni, trattamenti antibiotici soprattutto se prolungati o ad ampio spettro che riducono la flora saprofitica.

Sono fattori predisponenti anche l'assunzione di contraccettivi orali, la gravidanza, la presenza di IUD.

La sintomatologia della vulvo-vaginite da Candida Albicans è caratterizzata da **prurito intenso, bruciore, perdite vaginali** scarse ma molto dense, **simili a ricotta** non maleodoranti.

In caso di infezione da Candida Glabrata invece sono presenti secrezioni meno abbondanti e bruciore piuttosto che prurito.

All'esame obiettivo la mucosa appare infiammata e di colore rosso-vivo, ricoperta da **placche bianche**, aderenti più o meno tenacemente alla parete.

Il **PH** vaginale è quasi sempre **acido**.

La diagnosi viene fatta tramite l'esame microscopico dello striscio vaginale.

La terapia viene fatta con antimicotici quali **derivati imidazolici (miconazolo) o nistatina** per via topica sotto forma di candelette, creme, lavande o ovuli.

Il trattamento topico però può non riuscire ad eliminare totalmente l'infezione che tende a recidivare poiché la Candida si annida anche a livello intestinale, uretrale, nelle ghiandole parauretrali e nella pelle.

Occorre quindi sempre associare al trattamento topico quello **sistemico** per via orale con derivati imidazolici (**ketoconazolo**) che va fatto fare anche al partner.

VULVO-VAGINITE DA TRICOMONAS VAGINALIS

È un'infezione molto diffusa la cui prevalenza è del 5-35%.

Il *Trichomonas* è un protozoo che viene trasmesso tramite i rapporti sessuali o gli indumenti contaminati.

L'infezione in genere si localizza a livello di vulva e vagina ma si può estendere anche alla **cervice** e quindi alle vie genitali superiori determinando l'insorgenza di una **MIP**.

L'infezione raramente può decorrere in forma asintomatica.

La forma acuta è caratterizzata da eritema con piccole **petecchie emorragiche** (aspetto a fragola) sulla superficie dell'epitelio vaginale, escocervicale e vulvare.

La sintomatologia è caratterizzata da **profuse perdite vaginali maleodoranti** di colorito grigio-giallo (leucoxantorrea) e aspetto schiumoso.

La paziente lamenta **bruciore e prurito** vulvo-vaginale, **dispareunia** e talvolta sintomi di infezione urinaria (**disuria, pollachiuria**).

Dopo la mestruazione la sintomatologia tende a peggiorare.

Le forme croniche sono caratterizzate da leucoxantorrea abbondante, con cattivo odore e **PH alcalino** pur in presenza di una mucosa vaginale normale.

Spesso nel corso di una infezione cronica si possono avere delle riacutizzazioni dovute alla persistenza del patogeno a livello dell'uretra o delle ghiandole di Skene o delle ghiandole cervicali da cui può reinfettare acutamente la vagina e la vulva.

La terapia si basa su **metronidazolo** per os 2 g in dose singola e per via topica per 15 giorni.

Il trattamento sistemico (necessario per eliminare il patogeno dalle sedi di persistenza) viene esteso anche al partner che è in genere asintomatico.

VULVO-VAGINITE DA GERMI ASPECIFICI (BATTERICA)

È causata in genere da **agenti saprofiti comuni o occasionali** (colibacilli, *Haemophilus Vaginalis*, Cocchi, *Corinebacteri*, *Proteus*, *Micoplasmi*) la cui moltiplicazione è favorita da condizioni di riduzione delle difese locali, in particolare lesioni dell'epitelio vaginale causate da corpo estraneo, manovre ostetriche, parto etc.

La sintomatologia della forma acuta è dominata dalla leucoxantorrea, bruciore e prurito vulvare, dispareunia.

La forma cronica invece è paucisintomatica ma si può avere estensione dell'infiammazione ad altri organi pelvici.

La terapia si basa su **antibiotici** per via topica o sistemica e l'eliminazione di eventuali fattori predisponenti.

VAGINOSI BATTERICA

È una patologia vaginale in cui mancano i fenomeni infiammatori tipici delle vaginiti ma la flora saprofitica appare modificata con preponderanza di **microrganismi anaerobi** in particolare ***Gardenella Vaginalis***.

Il PH è meno acido del normale ed i lattobacilli sono reperibili solo nel 30% dei casi.

Le pazienti in genere non lamentano ne bruciore ne prurito mentre sono presenti **perdite vaginali dense** di colorito giallastro tipicamente **maleodoranti** (odore di pesce avariato).

All'esame ginecologico si ha la presenza di secrezioni giallastre cremose aderenti alla parete vaginale che però non si presenta arrossata ne edematosa.

Questo tipo di patologia tende facilmente a recidivare.

La terapia viene effettuata con **metronidazolo** 500 mg per os 2 volte al giorno associato a **clindamicina** in crema per 7 giorni e irrigazioni vaginali.

VULVO-VAGINITE ATROFICA

Si manifesta esclusivamente nella donna in post-menopausa in cui si hanno i segni di involuzione fisiologica causati dall'ipoestrogenismo.

Si verifica la scomparsa dei fornicci, riduzione della lunghezza e della distensibilità della vagina, fragilità della mucosa vaginale che tende ad ulcerarsi ed a sanguinare al minimo traumatismo.

L'atrofia dell'epitelio determina una carenza di glicogeno ed acido lattico con innalzamento del PH e modificazione della flora batterica che risulta prevalentemente di tipo coliforme.

La sintomatologia è caratterizzata da **prurito ed intenso bruciore** che si accentua con i rapporti (**dispareunia**).

Possono essere presenti piccole e saltuarie perdite ematiche dovute alla fragilità della mucosa.

Il trattamento si basa su preparati a base di estrogeni per via topica.

VULVOVAGINITE DA CONTATTO (IRRITATIVA E ALLERGICA)

È una forma di dermatite da contatto di tipo irritativo o allergico che colpisce la vulva (raramente interessa anche la vagina) e può essere causata da:

Saponi
Irrigazioni vaginali
Assorbenti interni
Traumatismi del coito
Biancheria in fibra sintetica (poliacrilamide) o colorata
Collants o pantaloni stretti
Profilattici al lattice
Farmaci utilizzati per trattare vulvo-vaginiti

I sintomi sono di solito **bruciore e prurito**, talvolta è presente dolore o senso di tensione.

All'ispezione può essere presente arrossamento ed edema, a volte con segni da grattamento, più raramente si può avere la comparsa di bolle, vescicole o ulcerazioni.

Il grattamento può favorire infezioni secondarie.

La terapia consiste nell'eliminare la causa allergizzante o irritativa.

Si possono utilizzare creme a base di corticosteroidi e impacchi di acido bórico.

Infezione da herpes simplex

Sono causate da i virus erpetici HSV1 e HSV2.

I virus di tipo 1 e 2 si differenziano per :

Ag di superficie

Antirecettori che ne determinano il tropismo: mucosa orale HSV 1 genitale HSV 2 e congiuntive entrambi
L'HSV prevale nell'infanzia mentre l'HSV 2 nella pubertà.

L'ingrasso avviene attraverso la mucosa o la cute abrasa, si ha quindi la replica a livello delle cellule epiteliali.

L'infezione può essere asintomatica o manifestarsi con la presenza di vescicole espressione dell'effetto citopatico del virus.

Si verifica quindi la risposta immunitaria che è sia umorale che cellulo-mediata e porta alla guarigione clinica.

Gli Ab limitano la diffusione del virus, l'immunità cellulomediata è fondamentale per la risoluzione dell'infezione, in sua assenza si ha disseminazione del virus.

Dalla sede di infezione primaria quindi il virus migra in modo retrogrado lungo le terminazioni nervose sensitive e raggiunge i **gangli sensitivi** corrispondenti: **trigemino** HSV 1 e **lombosacrale** HSV 2.

Qui il virus infetta i **neuroni** dove stabilisce una infezione latente che dura per tutta la vita e rende l'individuo una fonte perenne di contagio.

Il virus va incontro a **riattivazione** in seguito a vari stimoli: stress, malattie concomitanti, traumi locali, febbre, esposizione ai raggi solari o elevate temperature, sbalzi ormonali.

Si ha quindi la diffusione periferica nella sede di infezione primaria del virus riattivato e ricorrenza dell'infezione con produzione delle stesse lesioni.

Le infezioni ricorrenti sono in genere meno severe e di minore durata rispetto alla primaria a causa dell'instaurarsi di una memoria immunologica.

(ii) Clinica

L'infezione primaria è frequentemente asintomatica o si può manifestare con:

gengivostomatite e faringite HSV 1

è più frequente nei bambini e meno negli adulti.

dopo un periodo di incubazione di 2-12 giorni, compare febbre ed angina, vescicole o ulcerazioni piatte dolorose di tipo aftoso su base eritematosa, sulla mucosa orale e faringea, lingua, gengive, palato molle estese alle labbra.

Spesso le vescicole si estendono alla cute perilabiale.

È presente linfadenopatia satellite, i linfonodi sono palpabili e dolenti.

Si risolve in 14-21 giorni.

Non è facile la diagnosi differenziale con eritema multiforme, forme infettive, sindrome di S.J.

Herpes cutaneo HSV 1 e 2

È più frequente nella seconda infanzia e nell'adulto che spesso si contagia per motivi professionali (medici, dentisti, infermieri) o nella pratica degli sport.

Le lesioni che compaiono sulla parte superiore del corpo sono dovute all'HSV 1 mentre quelle che compaiono nella parte inferiore all'HSV 2, quelle a livello delle mani possono essere dovute ad entrambi i virus.

Si ha la comparsa delle classiche **vescicole** spesso accompagnata a febbre ed **adenopatie**.

L'herpes cutaneo traumatico è dovuto alla penetrazione del virus attraverso soluzioni di continuo (punture, abrasioni, escoriazioni, ustioni) con formazione di vescicole e febbre e linfadenopatia.

L'herpes cutaneo disseminato caratterizzato dalla disseminazione dell'eruzione cutanea a vaste superfici cutanee o a tutto il corpo, si verifica in condizioni di immunodepressione.

Herpes oculare HSV 1

Si verifica rigonfiamento e congestione della congiuntiva (**congiuntivite**) con opacità superficiale della cornea e la comparsa di un linfonodo retroauricolare palpabile.

Sono presenti vescicole sulla cute e sul bordo palpebrale.

Si può avere anche interessamento corneale sotto forma di piccole lesioni puntiformi (**cheratocongiuntivite**).

Herpes genitale primitivo

Dopo incubazione di 2-7 giorni compare **febbre, linfadenopatia inguinale bilaterale, lesioni vescicolari** a livello della vulva, vagina, perineo, ano, glande, pene.

Le vescicole tendono alla confluenza formando degli ammassi che successivamente vanno incontro ad **ulcerazione** che si manifestano con **dolore, bruciore e prurito intensi**.

Nella donna si può avere anche interessamento cervicale ed è stata avanzata l'ipotesi che l'HSV 2 possa essere un cofattore insieme al papilloma virus per il cancro della cervice uterina.

È importante la diagnosi differenziale con la sifilide in cui si ha una maggiore infiltrazione dei tessuti, con lesione più consistente, non dolorosa ed in genere singola.

L'herpes genitale ha la tendenza a recidivare maggiore delle altre manifestazioni erpetiche ed è particolarmente **doloroso**.

Le ricorrenze sono caratterizzate da segni sistemici meno severi e coinvolgimento locale meno esteso, si manifestano con:

Herpes labialis

È localizzato nella regione perilabiale inferiore o superiore, si manifesta come una eruzione eritematopapulosa spesso preceduta da prurito e bruciore da cui si formano vescicole superficiali a grappolo che tendono a confluire e successivamente si rompono lasciando una abrasione da cui gema liquido che si rapprende formando squamo-croste che si distaccano senza lasciare cicatrici (che si formano soltanto in caso di superinfezione).

Herpes ocellaris

È caratterizzato a differenza dell'infezione primaria dal costante coinvolgimento della cornea, mentre è rara la congiuntivite.

La **cheratite** si manifesta come una tipica ulcera dendritica.

Herpes genitalis

Si possono anche avere forme cliniche particolari:

Encefalite erpetica

È ritenuta la più frequente encefalite sporadica, rappresentando il 10-20% di tutte le encefaliti acute.

Per lo più è espressione di una infezione primaria, ma si può osservare anche nel corso di ricorrenze.

La propagazione del virus al SNC può avvenire per via ematogena o attraverso i tronchi nervosi.

È una forma di **encefalite necrotico emorragica** con localizzazione **temporale**, asimmetrica.

È presente una modesta pleiocitosi liquorale.

Le convulsioni localizzate o generalizzate si osservano più frequentemente che in altre encefaliti virali e i segni meningei sono presenti nel 50% dei casi.

Caratteristiche sono le turbe psichiche: turbe della personalità, sindromi allucinatorie, deficit mnemonici ma anche turbe del linguaggio.

L'evoluzione verso il coma è frequente e il decorso è spesso rapido e drammatico.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

L'esito è letale nel 40% dei casi ma anche tra quelli che evolvono a guarigione permangono esiti neuropsichici gravi nell'80% dei casi.

Infezioni neonatali HSV 2

Sono dovute a diffusione retrograda del virus (infezioni congenite) o a infezione durante il passaggio nel canale del parto (infezioni connatali).

Il rischio è maggiore se l'infezione è stata acquisita recentemente.

Le manifestazioni possono essere lievi e localizzate o disseminate.

L'**infezione congenita** si manifesta solo in caso di prima infezione con una probabilità del 50%.

Se viene acquisita nel 1°-2° trimestre determina aborto o morte endouterina, se acquisita nel 3° trimestre determina una **grave fetopatia** con manifestazioni polivisceritiche e meningoencefalitiche accompagnate da lesioni cutanee multiple.

L'**infezione connatale** si manifesta sia nell'infezione primaria che nelle infezioni secondarie a causa della contaminazione da parte del fluido vaginale infetto.

L'infezione può rimanere localizzata alla cute o interessare anche i visceri ed il SNC, le lesioni tendono ad essere generalizzate perché l'ospite è indifeso visto che non c'è passaggio di Ab materni.

Se la madre presenta lesioni erpetiche in prossimità del parto o in anamnesi episodi ricorrenti di herpes genitale va fatta la coltura del fluido vaginale.

Se questo risulta positivo per HSV2 è indicato il **parto cesareo elettivo**.

Infezioni dell'ospite compromesso

Coinvolgono il paziente geriatrico, le gestanti, i pazienti con AIDS e i trapiantati.

Si verifica **disseminazione** ematogena del virus con manifestazioni generalizzate caratterizzate in particolare da coinvolgimento respiratorio (tracheobronchiti, polmoniti) e gastrointestinale (esofagite, coliti, epatiti).

Diagnosi

L'isolamento del virus può essere fatto dal liquido delle vescicole o dal raschiamento delle lesioni, dalla saliva, dalle secrezioni vaginali, dal liquor.

Un esame rapido e semplice è il **test citodiagnostico di Tzanck** che consiste nello strisciare su un vetrino il materiale ottenuto dal pavimento di una vescicola e colorare con Giemsa, esso evidenzia **cellule giganti multinucleate** (visto che il virus è in grado di passare direttamente da una cellula all'altra formando sincizi) e **inclusioni nucleari** (visto che il virus si replica all'interno del nucleo).

Può essere fatta ibridizzazione diretta del DNA sul campione o Ab monoclonali verso antigeni specifici (che permette di differenziare HSV 1 da HSV 2) o coltura cellulare su cellule diploidi umane o cellule in linea continua che evidenzia effetto citopatico entro 24-48 ore.

L'infezione primaria erpetica può essere provata dalla sierconversione o dall'aumento del titolo anticorpale ma richiede 15-20 giorni per dare risultati significativi.

La sierologia invece non ha alcun valore in caso di ricorrenze che non si associano ad un incremento del titolo anticorpale.

(iii) Terapia

La terapia in genere non è indicata nella maggior parte delle riattivazioni dell'ospite immunocompetenti, mentre è indicata nelle forme primarie e nelle ricorrenze associate a complicanze e nell'ospite immunodepresso.

Acyclovir 200 mg/Kg 5 volte al giorno per os per 10 gg

Acyclovir 5-10 mg/Kg 3 volte al giorno iv per 10 giorni

Sono stati segnalati ceppi R all'acyclovir in questo caso si usa il **foscarnet** (40 mg/Kg ogni 8 ore).

Si può fare anche una sieroprofilassi nei pazienti immunodepressi o in quelli immunocompetenti che presentino un alto tasso di recidive, che si basa su una terapia di 7 giorni la mese per alcuni cicli.

Esiste anche una pomata ad azione topica di acyclovir al 3% o 5% che può essere utilizzata per le recidive.

Malattie a trasmissione sessuale

Si tratta di un gruppo eterogeneo di malattie infettive, che hanno in comune la trasmissione sessuale.

Gli agenti più frequentemente implicati sono:

Treponema pallidum (**sifilide**)

Neisseria Gonorrhoeae (**gonorrea**)

Herpes simplex di tipo 2 (**herpes genitalis**)

Papillomavirus (condilomi piani e acuminati)

Chlamidia Tracomatis (D e K danno cerviciti e annessiti, L1, L2, L3 danno il **linfogranuloma venereo**)

Candida albicans (**candidosi vaginale**)

Trichomonas vaginalis (**tricomoniasi vaginale**)

Haemophilus ducreyi (**ulcera venerea**)

Altri agenti responsabili di infezioni genitali (E. Coli, Micoplasma hominis, Ureaplasma urealiticum, Gardnerella Vaginalis...)

L'epidemiologia delle malattie infettive a trasmissione sessuale risulta cambiata negli ultimi cinquant'anni, con una diminuzione delle classiche malattie infettive (sifilide, gonorrea, granuloma venereo, ulcera venerea), e un aumento dell'infezione da herpes, da papillomavirus, e le cerviciti non gonococciche.

In generale comunque questo tipo di malattie risulta aumentato negli ultimi trent'anni.

infezione gonococcica

È una infezione dell'uretra trasmessa sessualmente causata dalla **Neisseria Gonorrhoeae** un diplococco gram – a forma a chicco di caffè, parassita endocellulare dei PMN.

L'infezione viene trasmessa sessualmente, attraverso il canale del parto e l'allattamento.

Il periodo di incubazione è di 3-4 giorni e la sede iniziale di attecchimento e quindi le manifestazioni cliniche sono variabili:

- nel maschio eterosessuale: uretrite acuta
- nel maschio omosessuale: uretrite acuta/proctite/faringite
- nella femmina adulta: endocervicite/uretrite/proctite/faringite
- femmina prepubere: vulvovaginite
- neonato: congiuntivite

L'uretrite si manifesta come **uretrite anteriore acuta** caratterizzata da bruciore, disuria e prurito nel meato uretrale soprattutto postmizionale, compare quindi una secrezione purulenta, densa, cremosa, giallo-verdastra e maleodorante (nella prima fase il materiale è lattescente) che scende anche spontaneamente ed è più abbondante al mattino, per questo la malattia è chiamata anche **blenorragia**.

La minzione e l'erezione possono essere dolorose.

Alla prova dei 3 bicchieri le urine appaiono torbide soltanto nel primo.

Può essere presente una infiammazione acuta del glande e del prepuzio (**balanoposite**) con erosioni ed edema.

In casi più rari il gonococco raggiunge anche il tratto posteriore dell'uretra determinando una **uretrite acuta totale** in cui si hanno anche disturbi della minzione (pollachiuria, stranguria, tenesmo) e frequenti erezioni notturne dolorose con polluzione.

Alla prova dei 3 bicchieri le urine sono torbide nel 1° e nel 3° bicchiere a causa del reflusso dell'essudato in vescica.

In casi rari l'infezione progredisce per via canalicolare ascendente determinando prostatite, epididimite e orchite.

Nella donna la sintomatologia clinica è meno marcata e passa spesso inosservata.

Il gonococco si localizza a livello del **canale cervicale** mentre non è in grado di colonizzare l'epitelio della vagina e della vulva che resiste bene all'infezione poiché squamoso pluristratificato, tranne che nella bambina in cui l'epitelio è ancora immaturo o in caso di ipoestrogenismo.

Si verifica quindi una **endocervicite** con scarso essudato sieroso e raramente una **uretrite**, l'infezione si può propagare per via endocanicolare ascendente fino a determinare la malattia infiammatoria pelvica **MIP** che può portare fino all'infertilità.

In caso di rapporti anali il gonococco si localizza a livello della mucosa anale determinando una **proctite** che si manifesta con tenesmo rettale, dolore e bruciore che si accentuano durante la defecazione, eritema, edema e talvolta ragadi ed erosioni dell'orifizio anale con emissione spontanea o dopo spremitura di pus.

Per il passaggio attraverso il canale del parto il neonato può contrarre anche una **congiuntivite** purulenta, per questo viene fatta la **profilassi alla Credè** tramite un collirio con nitrato d'argento + tetracicline + eritromicina.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

diagnosi

La diagnosi si basa sul **tampone uretrale o cervicale** in cui si evidenziano diplococchi gram – all'interno dei PMN che vengono poi coltivati in adeguati terreni di coltura.

Alla colorazione con blu di metilene i diplococchi si tingono di azzurro, mentre alla colorazione di gram in rosso.

È importante la diagnosi differenziale con le uretriti non gonococciche che si basa sulla rapidità di comparsa della sintomatologia, colore giallo-verdastro delle secrezioni, esame microscopico e culturale.

La malattia è sottoposta a denuncia obbligatoria.

terapia

È importante non utilizzare nella terapia antibiotici parzialmente attivi anche sul *Treponema Pallidum*, in quanto spesso la blenorragia e la sifilide coesistono e la sifilide si manifesta più tardivamente visto che il periodo di incubazione è di 21 giorni, usando antibiotici che coprono parzialmente le manifestazioni della sifilide questa si manifesta direttamente con il sifiloma secondario.

La terapia si basa su **cefalosporine** 2g/die per 5-6 giorni.

Anche spectinomycin 2 singola somministrazione im (la puntura è molto dolorosa).

SIFILIDE

È una malattia a trasmissione sessuale causata dal **Treponema Pallidum** che è una spirocheta gram – spiraliforme fatta da spire strette e regolari, con notevole motilità (allungamento e accorciamento delle spire).

Poiché ha un diametro molto ridotto è visibile solo utilizzando l'impregnazione argentea e il microscopio a campo oscuro.

Anatomia patologica

Le lesioni consistono in fenomeni vasculitici e in proliferazione fibroblastica che conduce alla sclerosi eed alla formazione di cicatrici.

Si possono anche avere granulomi simil-tubercolari con necrosi caseosa.

clinica

La sifilide è una infezione cronica granulomatosa che evolve attraverso 3 stadi:

sifilide primaria

si manifesta dopo circa 3 settimane dal contagio con il cosiddetto **complesso primario sifilitico**:

sifiloma primario nel punto di contagio (mucosa genitale del glande o della vagina o dell'ano) che è una **papula** che si ingrandisce diventando un **nodulo** rotondeggiante rilevato che presenta una abrasione che gemme un liquido opaco ed assume un colore rameico, vi è notevole edema ma non pus a meno che non si abbia una superinfezione, non è doloroso, istologicamente è rappresentato da un granuloma che guarisce con cicatrice dopo 10-15 giorni

linfangite traghettava che si manifesta con un cordone aflegmasico che dalla lesione primaria si dirige verso il linfonodo regionale

linfadenite satellite, i linfonodi sono duri, non dolenti, non conglobati a pacchetto (non c'è peradenite), mobili sui piani superficiali e profondi, non presentano colliquazione al contrario dei linfonodi dell'ulcera molle che sono invece dolenti, caldi, fluttuanti (per la colliquazione fino all'apertura in superficie), adesi, a pacchetto

sifilide secondaria

insorge dopo 1 mese dal sifiloma primario, è dovuto a disseminazione ematogena del *treponema* con **micropoliadenopatia diffusa** (caratteristica a livello dei linfonodi epitrocleari e dell'apofisi mastoide) splenomegalia ed epatomegalia ed eruzioni cutaneo-mucose chiamate sifilodermi che possono essere roseolici o papulo-lenticolari.

La **roseola sifilitica** è una macula asintomatica che dura 4-5 giorni caratterizzata da eritema che guarisce senza la desquamazione localizzata soprattutto al tronco ed alle superfici flessorie degli arti.

La **papula sifilitica lenticolare** è una papula di 2-3 mm di color rameico o a carne di prosciutto, indolente che presenta in superficie una grande squama che si distacca lasciando una superficie gemente (d.d. con la verruca che presenta solchi cutanei in superficie).

Le papule sono disseminate su tutta la superficie corporea e si raggruppano soprattutto sulla superficie palm-plantare e in regione genitale e perianale confluendo in placche grigiastre erosive maleodoranti che vengono chiamate **condilomi piani**.

sifilide terziaria

si manifesta dopo 2-3 anni in cui si ha guarigione apparente, dovuta al fatto che alcuni treponemi permangono a livello di milza e linfonodi (**fase di latenza**), si ha disseminazione ematogena con localizzazione a livello di vari organi tra cui i vasi in particolare i vasi cerebrali e l'aorta (**aneurisma luetico**) e il SNC (**neurosifilide** che si manifesta con paralisi progressiva e tabe dorsale), si formano delle lesioni caratteristiche dette **gomme** che sono costituite istologicamente dalla fusione di più granulomi con necrosi centrale, la gomma si manifesta come una nodosità che si superficializza e si apre all'esterno con dei piccoli forellini che lasciano fuoriuscire del materiale colliquato gommoso filante traslucido, dopo il completo svuotamento viene espulsa anche la capsula.

La **sifilide congenita** viene trasmessa per via transplacentare o durante il passaggio nel canale del parto, può determinare aborto o manifestarsi con **lesioni precoci** quali il sifiloderma pemfigoide con bolle flaccide sierose o sieroemorragiche plantari e rinite siero-purulenta emorragica o con manifestazioni tardive nell'infanzia o nell'adolescenza caratterizzate da cheratite interstiziale ed esiti cicatriziali malformativa quali naso a sella, anomalie dentarie (**sifilide tardiva**).

diagnosi

La diagnosi viene effettuata tramite la ricerca del treponema nelle lesioni ed osservazione in campo oscuro. Si può fare inoltre un test diretto con Ab fluorescenti anti-Treponema nei preparati fissati ottenuti da lesioni sospette.

È molto importante la sierologia che si basa su prove treponemiche e non treponemiche.

Le **prove treponemiche** evidenziano l'Ag cardiolipidico tramite tecniche di fissazione del complemento (**reazione di Wassermann**) o tramite **reazione di microfloculazione (VDRL)**.

La VDRL diventa positiva dopo 1-3 settimane dalla comparsa del sifiloma primario, il titolo aumenta durante il periodo secondario ed inizia a decrescere durante la fase di latenza, mentre negli stadi tardivi può risultare positiva a basso titolo o negativa.

Le prove traponemiche sono associate ad una notevole incidenza di FP e FN e vengono utilizzate come screening di massa.

Le **prove non treponemiche** sono rivolte verso Ab anti-treponema e sono più difficili e costose, vengono utilizzate per verificare la positività dei test treponemici o quando esiste il sospetto di sifilide anche con test treponemico negativo.

Queste prove diventano positive dopo 1-5 settimane dal contagio e rimangono tali anche dopo il trattamento.

Il **test di Nelson e Majer** viene di rado utilizzato perché di esecuzione complessa: il siero del paziente viene incubato con i treponemi per valutare con l'osservazione in campo oscuro l'immobilizzazione operata dagli Ab (positivo > 20% dubbio 1-20%).

Sono più utilizzate la **reazione di emoagglutinazione (HTPA)** e la **reazione di immunofluorescenza (FTA-ABS)** che rappresenta la prova più sicura.

La sifilide latente si ha quando la diagnosi è sierologica in assenza di malattia: **sifilide latente precoce** quando la sierologia è positiva da meno di 1 anno, **sifilide latente tardiva** se la sierologia è positiva da più di 1 anno.

Terapia

Per il trattamento della sifilide primaria, secondaria e precoce latente si utilizza la **benzadina-penicillina 2.400.000 UI** im in dose singola mentre per la sifilide latente tardiva si arriva fino a **7.200.000 UI**.

Oppure si possono fare 1.200.000 U e dopo 3 mesi va fatta una valutazione sierologica perché ci possono essere recidive (se il paziente si rinfetta la malattia riparte da dove era terminata prima).

Durante il trattamento con alte dosi di penicillina vi è la possibilità della **reazione tossico-allergica di Herxheimer** dovuta alla lisi massiva delle spirochete (febbre, brividi, miastenia, malessere generale) pertanto è opportuno iniziare la terapia con un basso dosaggio di penicillina e poi incrementarla gradatamente.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

Si possono anche fare 5-600.000 U per 5-6 giorni fino a raggiungere le 18-20.000 U, dopo questa terapia di attacco viene fatta una terapia di mantenimento con benzadipenicillina.

In caso di negatività della sierologia con persistenza di malattia neurologica si fa il cosiddetto **bagno di penicillina** con penicillina G 40.000.000 UI ev per alcuni giorni che determina il superamento della BEE.

Infezioni da Chlamydie

Le Chlamydie sono batteri piccoli, parassiti intracellulari obbligati che perciò non crescono nei normali terreni di coltura ma hanno bisogno di colture cellulari.

Esistono in 2 forme:

Corpo elementare: forma extracellulare infettante

Corpo reticolare: forma intracellulare non infettante

La Chlamydia Tracomatis è un patogeno esclusivamente dell'uomo in cui può determinare diversi tipi di infezione.

LINFOGRANULOMA VENEREO

Causato da sierotipi **L1, L2, L3**.

E' una malattia comune nei Paesi tropicali, di incubazione di 3-4 settimane.

Inizia con un **lesione ulcerativa**, rossa e non dolente, localizzata alla sede di inoculo (il solco balano prepuziale nell'uomo e le grandi labbra o la vagina della donna), che scompare senza traccia.

Dopo pochi giorni compare una **linfadenite inguinale**, inizialmente monolaterale poi bilaterale, spesso associata a linfangite.

I linfonodi inguinali quindi confluiscono in un **piastrone bilobato** rosso-cianotico che va incontro a colliquazione centrale e si apre in superficie tramite **fistolizzazione** con fuoriuscita di materiale purulento e brunastro.

Nel maschio si possono compromettere i linfonodi iliaci e realizzare un imponente edema del pene e dello scroto, nella donna e negli omosessuali si possono compromettere i linfonodi anorettali, con formazione di un edema duro del perineo (**estiomene**).

Si tratta con **tetracicline** 2g/die per tre settimane.

Gli esiti stenotici a carico del retto si trattano chirurgicamente.

ALTRE INFEZIONI DA CHLAMIDIE

Sierotipi **K e D** danno **uretrite non gonococcica** o **vulvo-vaginite**, con epidemiologia tipica e una diffusione circa due volte maggiore dell'infezione gonococcica.

Nell'uomo si ha una uretrite di modesta entità, che compare a volte dopo la gonorrea (uretrite post-gonococcica) per la contemporanea inoculazione dei due batteri, dei quali la clamidia ha il periodo di incubazione più lungo.

Le complicanze sono al solito l'epididimite e la prostatite.

Nella donna si ha leucorrea, disturbi della cervice e perdite ematiche intermestruali.

Le complicanze possono essere gravi e sono una delle prime cause di MIP, fino alla peritonite pelvica.

La terapia si basa su **azitromicina** 1 g per os in dose singola.

Ulcera venerea o ulcera molle

Causata da **Haemophilus Ducreyi** (bacillo gram -), è una causa frequente di ulcere genitali nei Paesi in via di sviluppo, e in alcuni casi esiste in focolai epidemici nelle città occidentali per la diffusione con la prostituzione.

I maschi sono colpiti più delle femmine (forse è solo più facile la diagnosi).

Viene definita anche cancroide.

Dopo 3-10 giorni di incubazione si manifesta nella sede di inoculazione una **lesione papulosa e molle** nella zona di inoculo, di 2mm-2cm, che si **ulcera**.

L'ulcera ha un bordo rosso-vivo, una zona centrale necrotica, consistenza molle e viva dolorabilità.

Guarisce con cicatrice.

Nel 50% dei casi la lesione iniziale viene complicata da una **linfadenite regionale**, in genere monolaterale, che si **fistolizza** come nel linfogranuloma venereo.

Può insorgere anche una linfangite a carico dei linfatici dorsali del pene, che si presenta come un cordone eritematoso, dolente, con piccole tumefazioni lungo il decorso e la tendenza all'ascessualizzazione, chiamati **bubbonidi**.

La contemporanea infezione con il Treponema Pallidum determina la cosiddetta **ulcera mista** dovuta ai 2 diversi periodi di incubazione: inizialmente compare l'ulcera molle che poi si indurisce, diventa dolente e si accompagna a linfadenopatia regionale.

La terapia si basa su antibiotici non attivi verso il T.Pallidum:

ceftriazone 250 mg im in singola dose

eritromicina 500 mg x os ogni 6 ore per 7 giorni

azitromicina 1 g x os in singola dose

ciprofloxacina 500 mg x os ogni 12 ore per 3 giorni

bartolinite

è l'infiammazione delle **ghiandole di Bartolini**.

Può insorgere un una ghiandola sana o in una ghiandola con una cisti.

È causata dai comuni germi **piogeni** (streptococchi, anaerobi) o dal gonococco che determina infezione bilaterale.

Si sviluppa rapidamente una lesione flemmonosa che in genere evolve verso l'**ascesso**.

Il pus può farsi strada all'esterno attraverso il dotto escretore della ghiandola o se questo è ostruito verso la faccia interna delle grandi labbra.

La sintomatologia è caratterizzata da dolore, senso di tensione a volte febbre.

La cute soprastante è arrossata ed edematosa.

La terapia antibiotica se instaurata prima della formazione dell'ascesso ha successo, altrimenti è necessario il drenaggio tramite incisione cutanea.

Flogosi dell'utero

I processi flogistici a carico dell'utero possono localizzarsi esclusivamente a livello della cervice (cerviciti) o estendersi anche al corpo.

CERVICITI

Le infiammazioni della cervice uterina possono distinguersi in:

Cerviciti non infettive

Possono essere causate da traumatismi nel corso del parto, aborti, piccoli interventi chirurgici (dilatazioni cervicali, biopsie, diatermocoagulazione).

La mucosa endocervicale si estroflette nella vagina (ectropion) che con la sua acidità induce la comparsa di fenomeni irritativi.

Cerviciti infettive

Non sono quasi mai isolate ma si associano in genere a **vulvovaginiti e uretriti** o a patologia infiammatoria pelvica.

Gli agenti eziologici principali sono: Trichomonas Vaginalis, Candida, Clamidia Tracomatis, HSV 2, HPV.

Le cerviciti dovute a Streptococco, Stafilococco ed Enterococco sono rare ed in genere insorgono dopo un aborto, un parto, un intervento diagnostico-terapeutico.

Il decorso naturale tende alla cronicizzazione.

Nella fase acuta è presente dolenza pelvica, tensione all'ipogastrio, tenesmo e talvolta febbre.

Nella fase cronica è presente fuoriuscita di materiale purulento dal canale cervicale, mentre la esocervice può apparire di aspetto normale all'esame obiettivo.

Si possono formare le cosiddette **uova di Naboth** che sono delle cisti causate dall'ostruzione degli orifizi ghiandolari con ritenzione di muco.

Clinicamente di possono manifestare con **leucoxantorrea** e perdite ematiche dopo il rapporto sessuale.

Le forme di cervicite cronica possono essere responsabili di **sterilità** a causa delle alterazioni che il muco cervicale subisce: alterazione della fluidificazione, della capacitazione e del passaggio degli spermatozoi.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

La **cervicite da HSV 2** è caratterizzata dalla presenza di piccole **ulcere** superficiali a margini netti e fondo necrotico.

La **cervicite da HPV** è caratterizzata dalla formazione di una **verruca piana o endofitica**, diversamente dalle lesioni vulvo-vaginali che hanno l'aspetto di condiloma acuminato.

I ceppi di HPV 16 e 18 sono associati a cervicocarcinoma.

La **cervicite da Chlamydia Trachomatis** ha assunto grande importanza come causa di sterilità, aborto, aumento della mortalità e morbosità perinatale.

Nel corso della cervicite da Chlamydia Trachomatis la cervice può essere normale o modicamente eritematosa con emissione di materiale purulento.

La Chlamydia che è un germe intracellulare, può persistere nella cervice per diversi anni in modo asintomatico (prevalenza del 10% nelle adolescenti sessualmente attive).

diagnosi

La diagnosi delle varie forme di cervicite si basa sulla **colposcopia** con **esame microbiologico delle secrezioni cervicali**, completato dall'esame delle secrezioni vaginali e uretrali per valutare l'eventuale uretrite o vulvo-vaginite.

L'iter diagnostico va sempre completato con l'esecuzione del **PAP-test** per escludere la presenza di lesioni preneoplastiche cervicali e dove necessario dall'ecografia pelvica per escludere il coinvolgimento annessiale. Se esiste il sospetto di infezione da Chlamydia si può fare anche la ricerca di anticorpi specifici e l'esame coltura delle secrezioni uretrali anteriori nel partner.

terapia

La terapia della cervicite viene effettuata sia per via topica che per via sistemica ricorrendo a trattamenti mirati in base agli esami colturali.

Nel caso di lesioni resistenti alla terapia medica si ricorre alla diatermocoagulazione o alla laserterapia.

In caso di cervicite da Chlamydia la terapia può essere:

azitromicina 1 g per os in dose unica

doxicillina 100 mg per os 2 volte al giorno per 7 giorni

eritromicina 2 compresse da 500 mg in singola dose

ENDOMETRITE

L'infiammazione dell'endometrio è generalmente di origine infettiva.

Gli agenti infettivi raggiungono l'endometrio per via ascendente (canale cervicale o vagina) o per via discendente (annessi, cavità peritoneale) o per diffusione linfematogena.

Il parto e l'aborto possono indurre l'insorgenza di una endometrite tramite la ritenzione di residui ovarici o a causa della ampia pervietà del collo uterino (**endometrite puerperale o endometrite postabortiva**).

Altri fattori predisponenti sono: lacerazioni cervicali, presenza di polipi, irritazioni da copro estraneo, interventi endouterini.

Nele **portatrici di IUD** si ha una endometrite non infettiva causata dalla reazione flogistica al corpo estraneo.

Anche alcuni periodi della vita riproduttiva sembrano favorire l'insorgenza di una endometrite: periodo prepuberale e postmenopausale in cui l'utero non presenta le cicliche modificazioni del ciclo uterino che hanno un potere di autodepurazione e si trova in uno stato di atrofia che favorisce l'impianto e la permanenza dei germi patogeni.

In rapporto alla virulenza dei germi e alle condizioni generali e locali, l'endometrite può presentare un decorso acuto o cronico.

Endometrite acuta

È una forma rara.

L'endometrio è congesto, edematoso, con abbondante infiltrato leucocitario e possibile formazione di microascessi.

L'aumento della permeabilità vasale e la prevalenza dei fenomeni ischemici possono portare al quadro clinico di endometrite emorragica con abbondanti metrorragie.

È presente **dolore ipogastrico, febbre e leucorrea** persistente di aspetto fluido mucopurulento.

Endometrite cronica

È caratterizzata da un infiltrato linfoplasmocellulare.

A volte si possono osservare piccole formazioni polipoidi sessili o peduncolate (endometrite polposa).

Si ha assenza di dolore o una lieve **dolenzia** addominale o lombo-sacrale.

Il segno clinico più importante è il prolungarsi della mestruazione per tutta la durata del ciclo (**menorragia**) o la presenza di **metrorragie**.

In alcuni casi compare oligomenorrea, ipomenorrea o addirittura **amenorrea**, per alterazione della recettività endometriale o per la presenza di **aderenze endouterine (sindrome di Asherman)**.

La diagnosi di certezza si ottiene tramite la **biopsia endometriale**.

La terapia della forma acuta si basa su antibiotici sia per via topica che sistemica, mentre nella forma cronica è necessario il raschiamento.

MIOMETRITE

Le endometriti possono estendersi al sottostante miometrio determinando una miometrite.

Fattori predisponenti molto importanti sono la stasi circolatoria (anomalie di posizione dell'utero e varicocele pelvico), riduzione di tono e contrazione dell'utero.

Si verifica un aumento di volume dell'utero, le fibre muscolari sono dissociate dall'infiltrato infiammatorio e dalla presenza di connettivo neoformato.

La paziente riferisce senso di **peso e tensione ipogastrica** soprattutto durante la stazione eretta e **dolori sacrali o lombosacrali** spesso irradiati lungo l'arto inferiore.

È presente **leucorrea** e **menometrorragie** causate dalla sclerosi del miometrio e dei vasi che ostacola i meccanismi di emostasi.

Alla palpazione l'utero si presenta modicamente dolente e talvolta con ridotta motilità.

La diagnosi si basa sui dati clinici.

La terapia si basa sulla somministrazione di **antinfiammatori** per via topica e sistemica alteranti a cicli di **antibiotici** per evitare il pericolo di una riacutizzazione.

PERIMETRITE

Compare come conseguenza di una miometrite o di una peritonite pelvica.

L'evoluzione porta alla formazione di tenaci **aderenze** tra l'utero e gli altri organi pelvici che vanno incontro successivamente ad una retrazione cicatriziale che può determinare malposizione dell'utero (**retrodeviazione** fissa o lateroversione fissa).

La sintomatologia delle forme acute è quella di una peritonite pelvica.

Nelle forme croniche compaiono **dispareunia** e **dolori pelvici** particolarmente accentuati nel periodo premenstruale o dopo sforzi fisici.

La terapia delle forme acute è analoga a quella della peritonite pelvica (antibioticoterapia ad ampio spettro e corticosteroidi) mentre nelle forme croniche la terapia si basa su antinfiammatori e crenoterapia (irrigazioni vaginali).

In caso di formazione di aderenze è necessaria la terapia chirurgica.

Malattia infiammatoria pelvica

È una condizione patologica caratterizzata da dolore pelvico, febbre, dolore agli annessi uterini e perdite vaginali.

È caratterizzata da una infiammazione della tuba (salpingite) che si può estendere anche all'ovaio (annessite o salpingo-ovarite) al peritoneo pelvico (peritonite pelvica) o al parametrio (parametrite).

La tuba rappresenta il tratto in cui l'infiammazione si localizza con maggiore frequenza e provoca le lesioni più rilevanti.

In passato la causa più frequente di MIP era l'**infezione gonococcica** mentre attualmente è causata soprattutto da altri microrganismi trasmessi sessualmente in particolare la **Clamidia Tracomatis** o da altri germi (Streptococco, Stafilococco, Escherichia Coli).

Nei paesi in via di sviluppo è frequente l'eziologia tubercolare.

L'incidenza è di 100/100000, la massima frequenza è tra le donne giovani (20-30 anni) con attività sessuale intensa che sono affette da **infezioni croniche cervico-vaginali** o portatrici di **IUD**.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

Fattori predisponenti legati al **parto** o all'**aborto** sono: persistenza in cavità uterina di sangue, residui placentari o amniocoriali, beanza del collo uterino o presenza di ampie lacerazioni che facilitano la diffusione per via ascendente dei germi.

Anatomia patologica

La **salpingite acuta** si manifesta con iperemia e congestione della mucosa, il lume tubarico può essere occupato da una secrezione sieromucosa (**endosalpingite catarrale**) o purulenta (**endosalpingite putulenta**).

L'infiammazione spesso si estende in profondità interessando il mesosalpinge (**mesosalpingite**) che può determinare la formazione di pseudomembrane sulla sierosa che determinano **aderenze** con gli organi vicini (**perisalpingite**).

Le fimbrie appaiono congeste con tendenza a collabire e conglutinarsi obliterando così l'ostio addominale la cui chiusura determina un accumulo dell'essudato che raccogliendosi all'interno del lume distende la tuba formando una raccolta saccata detta **sactosalpinge**.

Se la raccolta è sierosa si parla di **idrosalpinge** mentre se la raccolta è purulenta di **piosalpinge** e se è ematica di **ematosalpinge**.

Queste raccolte occupano in genere la porzione ampollare della tuba che appare notevolmente distesa e deformata e che tende a prolapsare nel cavo del Douglas ed a contrarre tenaci aderenze con gli organi vicini.

La **salpingite cronica** si può manifestare sotto forma di **salpingite atrofica** con tuba rigida, assottigliata e priva di movimenti peristaltici o **salpingite ipertrofica** con ingrossamento della tuba che appare di consistenza dura aderente all'utero ed all'ovaio.

Si può formare una raccolta saccata: idrosalpinge, piosalpinge o ematosalpinge (raro) cronico.

La flogosi dell'ovaio (**ovarite**) è rara mentre è quasi sempre la conseguenza di una salpingite (**salpingo-ovarite o annessite**).

Nella **salpingo-ovarite acuta** inizialmente compaiono sulla superficie esterna dell'ovaio delle **pseudomembrane infiammatorie** con essudato fibrinoso che organizzandosi formano delle **aderenze** con le strutture vicine.

Il processo può estendersi in profondità formando una ovarite interstiziale o parenchimatosa.

La salpingo-ovarite cronica è caratterizzata da formazione di cisti tubo-ovariche o ascessi.

L'evoluzione delle annessiti acute può avvenire verso la guarigione o verso l'estensione del processo con **peritonite pelvica**, parametrite, ascesso nel cavo di Douglas, **tromboflebite pelvica** o peritonite generalizzata.

Anche le forme croniche possono complicarsi con la pelviperitonite spesso di tipo aderenziale (pelviperitonite cronica adesiva), la parametrite, la peritonite generalizzata, la tromboflebite pelvica, la **periepatite** (sindrome di Fitz-Hugh: frequente in caso di annessiti da Clamidia e Gonococco è caratterizzata dalla formazione di aderenze tra la glissoniana ed il peritoneo sottodiaframmatico con dolori nella parte alta dell'addome).

Clinica

Le **annessiti acute** si manifestano con **dolore** vivo, lancinante, localizzato ai quadranti inferiori dell'addome dove può irradiarsi verso la regione lombosacrale o la radice della coscia.

Quasi sempre è presente **febbre elevata** con leucocitosi ed incremento della VES, **leucoxantorrea** ed **alterazioni del ciclo mestruale**.

Si possono associare anche disturbi intestinali o urinari.

All'esame obiettivo si può apprezzare una **tumefazione** in sede annessiale talvolta a limiti netti, di consistenza parenchimatosa o cistica in cui l'ovaio e la tuba non sono più riconoscibili.

Nella **annessite cronica** è presente una **dolenzia o peso** ai quadranti inferiori dell'addome o alla regione lombo-sacrale.

Sono presenti alterazioni mestruali quali **menometrorragie e dismenorrea**.

Frequente è la **leucoxantorrea**.

Si può avere **febbricola**.

Si possono avere disturbi urinari o intestinali causati da compressione o formazione di aderenze.

All'esame obiettivo in genere si evidenzia una **tumefazione** monolaterale o bilaterale a carico degli annessi, spesso fissa o aderente all'utero, di consistenza duro-elastica.

In caso di guarigione dopo annessite cronica possono residuare una tendenza alle recidive, **sterilità** o **aborto ricorrente** da occlusione o dislocazione anomala delle tube, **aumento della frequenza di gravidanze extrauterine**, retroversione fissa dell'utero, sindrome dolorosa pelvica.

Diagnosi

Si basa sull'anamnesi di infezioni vulvo-vaginali croniche, presenza di IUD.

Alla **visita ginecologica** vi è una intensa **dolorabilità** alla pressione sui quadranti addominali inferiori, alla palpazione bimanuale dell'utero e degli annessi.

L'**ecografia transvaginale** evidenzia la presenza di neoformazioni a livello tubarico o degli annessi.

La diagnosi differenziale va fatta con: gravidanza extrauterina, appendicite acuta, torsione di cisti ovarica.

La **laparoscopia esplorativa** è di grande aiuto per quanto riguarda la diagnosi differenziale.

La laparoscopia ha permesso infatti l'osservazione diretta degli annessi, del peritoneo pelvico e degli organi pelvici.

Ha inoltre permesso di raccogliere le secrezioni tubariche, il liquido peritoneale e di fare anche piccoli prelievi di tessuto da utilizzare per l'individuazione dell'agente patogeno.

Si è visto che spesso i germi isolati dalle secrezioni cervicali e vaginali sono diversi da quelli ritrovati a livello pelvico.

Terapia

Si basa su antibiotici ad ampio spettro, cortisonici o FANS.

Importante è il riposo.

La terapia chirurgica è necessaria in caso di esiti di annessiti croniche (lisi delle aderenze, ricostruzione tubarica).

Infezione gonococcica

Si ha una intensa flogosi **suppurativa** a livello della mucosa e della sottomucosa che diffonde per **via endocanicolare ascendente** verso l'utero, che viene in genere risparmiato e raggiunte le salpingi determina una **salpingite acuta purulenta** in cui il lume tubarico si riempie di un essudato purulento che può gemere al di fuori della fimbria.

La fimbria infiammata quindi aderisce all'ovaio diffondendovi l'infezione (**salpingo-ovarite**).

L'essudazione può dar luogo a raccolte purulente nel tessuto tubo-ovarico (**ascessi tubovarici**) o nel lume tubarico (**piosalpinge**) in questo caso la tuba appare distesa e con superficie arrossata.

Con il tempo i batteri scompaiono, la componente corpuscolata viene riassorbita e l'essudato viene sostituito da un fluido sieroso limpido (**idrosalpinge**).

Gli esiti della salpingite possono determinare sterilità per occlusione del lume tubarico e aumento della frequenza di gravidanza extrauterina.

Si può osservare atrofia della mucosa e formazione di aderenze tra la tuba e l'ovaio o l'inginocchiamento delle tube o l'impossibilità delle fimbrie di accogliere l'ovulo con conseguente sterilità.

Si può inoltre avere diffusione dell'infezione al peritoneo (visto che la fimbria comunica con la cavità peritoneale) con **ostruzione intestinale**, **peritonite** e formazione di aderenze.

Infezione non gonococcica

L'infezione interessa soprattutto il connettivo con **diffusione radiale e per via ematica o linfatica** e formazione di cicatrici retraenti.

Vi è un minore interessamento delle mucose ed un maggiore coinvolgimento delle parti profonde.

L'essudazione nel lume tubarico è minore, mentre è maggiore la diffusione alle superfici sierose con interessamento dei legamenti larghi, del peritoneo e delle strutture pelviche.

Si può verificare un ascesso peritoneale o retrazioni cicatriziali che comportano malposizione dell'utero con sterilità e difficoltà nel parto.

Pelviperitonite

L'infiammazione della sierosa peritoneale pelvica può rappresentare la conseguenza di una annessite.

L'infezione può propagarsi al peritoneo per via linfatica, per contiguità, per via canalicolare o direttamente per rottura di una raccolta saccata (sactosalpinge).

In base alla diffusione del processo si può avere una peritonite generalizzata o una peritonite circoscritta.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

In genere si verifica una **peritonite circoscritta** per la presenza di fenomeni aderenziali che circoscrivono il processo alla pelvi (pelviperitonite).

La pelviperitonite si manifesta con iperemia della sierosa e formazione di un essudato sieroso-fibrinoso che tende a raccogliersi nel cavo del Douglas (**accesso del cavo di Douglas**).

La sintomatologia si basa sui segni dell'annessite a cui si aggiungono anche segni e sintomi di peritonite: **febbre, difesa addominale, subocclusione intestinale**.

La terapia medica si basa su **antibiotici ad ampio spettro** e terapia sintomatica.

La terapia chirurgica si basa sul drenaggio delle raccolte, l'asportazione dei focolai settici ed il lavaggio della cavità peritoneale con antibiotici e soluzione fisiologica.

Parametrite

Per parametrite si intende il processo infiammatorio acuto o cronico dei parametri o del connettivo lasso delle pareti della piccola pelvi.

La parametrite in genere origina per estensione del processo flogistico a partenza da una **annessite**.

Fattori predisponenti sono anche il parto e l'aborto.

La più grave complicanza delle parametriti acute è la colliquazione con formazione di **raccolte ascessuali periviscerali**.

La forma cronica rappresenta l'evoluzione di una parametrite acuta che esita una **fibrosi** con riduzione della motilità degli organi interessati e compressione dei fasci vasculo-nervosi.

La terapia si basa su antibiotici ad ampio spettro, antinfiammatori ed enzimi proteolitici.

In caso di grave sintomatologia dolorosa può essere necessaria la resezione del plesso nervoso presacrale.

Distrofie vulvari

Sono **lesioni non neoplastiche** che interessano l'epitelio della cute e la mucosa vulvare.

Vengono distinte dalle lesioni precancerose vulvari definite neoplasie intraepiteliali vulvari o VIN le quali hanno proprietà di trasformazione canceromatosa non propria delle distrofie vulvari.

Si manifestano come ispessimenti a placca della mucosa, biancastri e opachi, pruriginosi per questo chiamate anche **leucoplachia**.

Simili lesioni si possono avere anche in altre condizioni:

Vitiligo (perdita di pigmento)

Dermatosi come la psoriasi ed il lichen planus

Carcinoma in situ

Morbo di Paget

Carcinoma invasivo

LICHEN SCLEROATROFICO

È una lesione caratterizzata dall'assottigliamento e **atrofia dell'epitelio vulvare e dalla sclerosi del connettivo sottostante** per questo chiamata anche vulvite cronica atrofica.

La cute diventa grigiastro spessa e grinzosa, le grandi e piccole labbra si atrofizzano e l'orifizio vaginale diventa simile ad una fessura.

Istologicamente l'epidermide è ispessita, scompaiono le papille dermiche e il derma è sostituito da un tessuto collagene denso e fibroso.

Spesso c'è acantosi (ispessimento dello strato spinoso) e ipercheratosi.

L'atrofia può determinare l'insorgenza di **ulcerazioni** che spesso si complicano con **infezione**.

Il lichen scleroatrofico determina **prurito** e predispone alle infezioni, è inoltre associato ad un **rischio di carcinoma dell'1-4%**.

Il lichen insorge nella **postmenopausa** o in **epoca prepuberale** probabilmente a causa dell'**ipoestrogenismo**.

Mentre il lichen della prepubertà tende a regredire quello della postmenopausa tende ad estendersi a tutta la vulva ed al perineo.

La patogenesi è incerta:

patologia autoimmune visto che si associa ad un infiltrato di linfociti T attivati e ad un incremento di incidenza di altre patologie autoimmuni
deficit di estrogeni

IPERPLASIA SQUAMOSA

Rappresenta una reazione di tipo reattivo ad eziopatogenesi sconosciuta.

È detta anche distrofia iperplasica in quanto consiste in una **iperplasia e ipercheratosi dell'epitelio squamoso vulvare**.

L'epitelio appare ispessito con mitosi nello strato basale e spinoso.

Non sono presenti atipie né trasformazione canceromatosa.

Le papille tendono ad invadere il derma dove è presente un infiltrato infiammatorio.

Talvolta ai lati della lesione è presente un carcinoma vulvare non legato da una associazione causale.

Si può verificare anche la simultanea presenza di lichen scleroatrofico e iperplasia cellulare squamosa (**distrofia mista**).

Tumori della vulva

Sono costituiti da diversi tipi sia benigni che maligni: fibromi, neurofibromi, angiomi, tumori delle ghiandole eccrine, carcinomi, sarcomi e melanoma maligno.

Come la mammella la vulva contiene ghiandole apocrine modificate ed inoltre in essa si possono trovare aree di tessuto mammario ghiandolare ectopico che rendono conto del fatto che a livello della vulva si possono avere dei tumori simili a quelli della mammella.

I tumori maligni della vulva rappresentano circa l'1% delle neoplasie del sesso femminile con una incidenza di 1.8/100000.

Le forme invasive insorgono in genere in tarda età con maggiore incidenza intorno ai 70 anni, le forme preinvasive (VIN) insorgono invece prima intorno ai 50-60 anni anche se ultimamente è stato rilevato un incremento della VIN anche sotto i 40 anni.

Fattori di rischio:

fumo

immunodepressione

infezione da HPV si ipotizza un ruolo importante da parte dei **ceppi 16 e 18** mentre i ceppi che producono condilomi acuminati non sono dotati di proprietà cancerogene

infezione da HSV 2

distrofie vulvari (lichen scleroatrofico)

CARCINOMA VULVARE INTRAEPITELIALE

È caratterizzato da una crescita anomala dell'epitelio vulvare con presenza di atipia senza superamento della membrana basale (carcinoma in situ o intraepiteliale).

È spesso **multicentrico** e può andare incontro a regressione spontanea.

La progressione verso il carcinoma invasivo è molto lenta, circa 10 anni.

Le VIN vengono distinte in:

squamose

VIN I displasia lieve (atipia limitata al terzo inferiore dell'epitelio)

VIN II displasia moderata (atipia limitata ai 2/3 di spessore dell'epitelio)

VIN III displasia grave (atipia estesa a tutto l'epitelio)

non squamose

malattia di Paget vulvare

melanoma in situ

Le VIN hanno un aspetto polimorfo maculo-papulare, generalmente bianche (**leucoplachia**) possono anche essere pigmentate.

Nelle donne in premenopausa sono prevalentemente multifocali mentre in quelle di età maggiore di 50 anni sono per lo più unifocali.

La sede più comune è rappresentata dalla **regione perineale** e dalle **piccole labbra**.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

clinica

Possono essere asintomatiche o manifestarsi con **prurito o dolore**.

diagnosi

La diagnosi viene fatta tramite una accurata ispezione della cute vulvare ed il **test di Collins o al blu di toluidina**: la vulva viene pennellata con il blu di toluidina e poi lavata con acido acetico.

In condizioni normali il blu di toluidina viene lavato dall'acido acetico ma se ci sono aree di VIN queste rimangono colorate e va fatta quindi la **biopsia**.

Terapia

Per la VIN 1 e 2 basta un controllo periodico o si può fare la distruzione con il laser.

Per la VIN 3 può essere fatta l'escissione chirurgica (ampia escissione superando di almeno 1 cm i limiti della lesione) o **distruzione con laser**.

I principali vantaggi del trattamento laser consistono nella possibilità di risparmiare tessuto sano e non determinare cicatrici deformanti della vulva.

Idroadenoma duttale

È il corrispettivo del papilloma intraduttale mammario e dell'idroadenoma delle ghiandole cutanee accessorie.

È un tumore benigno che si manifesta come nodulo ben delimitato in genere nelle grandi labbra o nelle pieghe interlabiali.

È costituito da un asse connettivale circondato da un rivestimento epiteliale composto da 2 tipi cellulari: cellule epiteliali

cellule mioepiteliali (caratteristiche delle ghiandole sudoripare)

il tumore mette in tensione e tende ad ulcerare la cute soprastante e pertanto può essere confuso con un carcinoma.

Carcinoma vulvare

È una neoplasia rara costituendo il 3% delle neoplasie dell'apparato genitale femminile.

Nell'85% dei casi è costituito dal carcinoma squamocellulare e nei restanti casi da carcinomi basalioidi, melanomi ed adenocarcinomi.

Le sedi preferenziali di insorgenza sono le grandi e piccole labbra (70%) il clitoride (14%) perineo (4%) e più raramente il prepuzio e le ghiandole di Bartolino.

Nel 10-30% dei casi è presente multifocalità.

Il carcinoma squamocellulare può essere distinto in 2 gruppi:

gruppo 1

è associato ad **infezione da HPV**, può essere multicentrico ed è preceduto da lesioni precanceromatose denominate **neoplasia vulvare intraepiteliale VIN** (o carcinoma in situ o **malattia di Bowen**).

La VIN nel 10-30% dei casi si accompagna a un secondo carcinoma squamoso della vagina o della cervice a causa del comune agente eziologico.

1) Gruppo 2

È associato alla **distrofia vulvare**.

Anatomia patologica

Il carcinoma squamocellulare inizia con piccole aree di ispessimento epiteliale simili a leucoplachie che progrediscono fino a formare tumori che possono avere un aspetto macroscopico:

nodulare infiltrante

ulcerativo

vegetante (questa forma è correlata con la presenza di HPV)

Istologicamente le neoplasie del gruppo 1 tendono ad essere meno differenziate rispetto a quelle del gruppo 2 che possono dare luogo alla produzione di cheratina con formazione di perle cornee.

Il tumore tende a diffondere per:

via linfatica: linfonodi inguinali, pelvici, iliaci e periaortici

contiguità: vagina, vescica e retto

via ematica: polmone e fegato

La diffusione avviene prevalentemente per via linfatica e per contiguità mentre le metastasi per via ematica sono tardive.

Dai linfonodi inguinali superficiali la diffusione linfatica tumorale avviene verso i linfonodi femorali o inguinali profondi e quindi i linfonodi iliaci.

Il coinvolgimento del **linfonodo di Cloquet**, posto medialmente all'arteria femorale, al di sotto del legamento inguinale, sarebbe un segno di probabile interessamento anche degli iliaci esterni.

Stadio 0 Tis	VIN3 carcinoma vulvare intraepiteliale (sena superamento della membrana basale)
Stadio I T1 N0 M0 T1a T1b	Tumore confinato alla vulva o al perineo < 2 cm con linfonodi negativi (linfonodi non palpabili o palpabili in entrambi gli inguini non ingrossati, mobili (non sospetti clinicamente di neoplasia) Penetrazione in profondità oltre la membrana basale < 1 mm Penetrazione in profondità oltre la membrana basale > 1 mm
Stadio II T2 N0 M0 T2 N1 M0	Tumore confinato alla vulva o al perineo > 2 cm Linfonodi non palpabili o palpabili in entrambi gli inguini non ingrossati, mobili (non sospetti clinicamente di neoplasia)
Stadio III T3 N0 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0	Tumore di qualsiasi dimensione con invasione adiacente all'uretra inferiore e/o alla vagina, perineo o all'ano e/o linfonodi palpabili in una o entrambe le stazioni inguinali (ingrossati, mobili, non fissi, ma sospetti clinicamente di neoplasia)
Stadio IV T4 N0 M0 T4 N1 M0 M1	Tumore di qualsiasi dimensione infiltrante la mucosa della vescica e/o la parete superiore della mucosa uretrale e/o la mucosa rettale e/o fisso all'osso o con metastasi a distanza o linfonodi fissi o ulcerati in una o entrambe le stazioni inguinali

clinica

Il carcinoma vulvare si accompagna ad una sintomatologia tipicamente aspecifica e subdola.

È spesso presente **prurito** accompagnato da **bruciore** di intensità variabile e più tardivamente da **dolore e disuria**.

Meno comune è il sanguinamento che fa seguito all'ulcerazione.

Possono essere presenti sintomi di **vulvo-vaginite** causati dalla sovrainfezione.

Diagnosi

L'**esame vulvoscopico** è in grado di evidenziare lesioni anche minime non visibili ad occhio nudo e di mirare la **biopsia**.

Possono essere effettuati anche il test al blu di toluidina e il test di Shiller.

Per la stadiazione locale viene fatta la **RM pelvica**.

Terapia

Stadio IA (carcinoma microinvasivo) escissione ampia della lesione + rimozione dei linfonodi inguinali superficiali omolaterali.

Stadio II e III vulvectomia radicale + linfadenectomia inguino-femorale bilaterale.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

CARCINOMA VERRUCOSO

È una variante rara del carcinoma squamocellulare che si presenta come un tumore ampio e vegetante simile al condiloma acuminato anche perché è caratterizzato dalla presenza dei **coilociti**.

È un tumore ben differenziato con produzione di cheratina.

È una forma espansiva più che infiltrativa, infatti tende raramente a metastatizzare.

Malattia di Paget extramammaria

È una lesione eczematoide, con aree biancastre ed essudazione, margini netti confluenti, pruriginosa che insorge in genere sulle grandi labbra.

È caratterizzata da cellule singole o riunite in piccoli gruppi caratterizzate da un alone chiaro che le separa dalle cellule circostanti dovuto ad accumulo di polisaccaridi PAS+ secreti dalle stesse cellule.

Queste cellule sono dette cellule di Paget e probabilmente derivano dagli annessi cutanei.

Mentre la malattia di Paget mammaria si associa sempre ad un sottostante carcinoma duttale le lesioni vulvari sono confinate all'epidermide ed agli annessi.

Può essere associato un piccolo tumore sottoepiteliale o sottomucoso degli annessi.

Se le cellule di Paget sono limitate ad epidermide ed annessi ci può non essere invasione, altrimenti si può avere metastatizzazione soprattutto quando la lesione è associata ad un tumore degli annessi cutanei.

Melanoma maligno

Il melanoma è un tumore che oltre alla vulva colpisce cute e mucose ed anche le meningi poiché vi sono cellule pigmentate.

È un tumore molto aggressivo la cui incidenza è in aumento.

In fase precoce le cellule melanomatose sono disperse nell'epidermide come le cellule di Paget e sono molto voluminose e polimorfe con nucleoli giganti, contengono caratteristicamente pigmenti granulari brunastri positivi per la melanina.

Le cellule hanno bordi non uniformi e colorito irregolare.

La prognosi dipende dal grado di infiltrazione.

PATOLOGIA DELL'OVAIO

Cisti ovariche funzionali o da distensione

Sono frequenti nella **donna fertile**, mentre sono molto rare nella donna in postmenopausa pertanto in caso di neoformazione ovarica questa va attentamente indagata.

Non possiedono caratteristiche proliferative e possono essere di origine disfunzionale o raramente infiammatoria ma non neoplastica.

Sono causate da una anomala risposta dell'ovaio ad uno stimolo ormonale.

Possono essere distinte in:

cisti follicolari

Derivano da una anomala maturazione di un follicolo che continua ad accrescersi senza andare in contro a rottura o va in contro a rottura ma si richiude immediatamente e ciò determina una raccolta emorragica con richiamo di liquidi.

Sono in genere **multiple** e superficiali, di dimensioni di 1-1.5 cm ma possono raggiungere anche i 5 cm diventando così palpabili.

La parete è sottile e liscia ed è costituita da cellule follicolari.

Contengono un liquido chiaro sieroso.

Le cisti follicolari si associano ad **anovulazione** e quindi ad **irregolarità mestruali**.

Nel caso in cui si associno a produzione di estrogeni, quando questa viene meno si osserva una **metrorragia disfunzionale** preceduta da un periodo di amenorrea.

cisti luteiniche o corpi lutei cistici

derivano dal corpo luteo.

La parete è spessa e giallastra.

Il contenuto è sieroso o emorragico o siero-emorragico.

Le cisti come il normale corpo luteo possono essere capaci di produrre progesterone e pertanto la prolungata produzione di progesterone può determinare **menometrorragie disfunzionali** causate da **desquamazione irregolare** dell'endometrio.

cisti teca-luteiniche

si verificano quando il follicolo prima di rompersi va incontro a luteinizzazione sia delle cellule della granulosa che delle cellule della teca (**luteinizzazione atresica**).

Sono quasi sempre bilaterali.

Se si verifica produzione di progesterone si possono avere **menometrorragie disfunzionali** causate da desquamazione irregolare dell'endometrio associata ad anovulazione.

Si riscontrano nel 50-60% dei casi di **mola vescicolare** e nel 5-10% dei casi di donne con **coriocarcinoma** e occasionalmente in corso di **gravidanze multiple**.

Possono anche essere causate da un iperdosaggio di gonadotropina umana della menopausa o HCG allo scopo di indurre l'ovulazione (fecondazione artificiale).

Clinica

In genere le cisti sono **asintomatiche**.

Talvolta possono manifestarsi con **dolore** localizzato ad una o entrambe le fosse iliache (in caso di bilateralità) che si manifesta con piccole coliche ricorrenti e si fa intenso se la cisti subisce anche un processo di **torsione sul peduncolo**.

Se la torsione si accentua si può verificare una condizione di **addome acuto**.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

Raramente le cisti possono andare incontro a **rottura** che può determinare emoperitoneo se vengono interessati i piccoli vasi che irrorano la parete della cisti, con un quadro clinico simile a quello della gravidanza extrauterina.

diagnosi

Con l'esplorazione vaginale bimanuale si apprezza una **tumefazione teso-elastica** a carico degli annessi di forma rotondeggiante e facilmente spostabile.

L'**ecografia** transvaginale o addominale permette di caratterizzare il contenuto liquido in modo da fare una diagnosi differenziale con le tumefazioni di origine neoplastica.

La diagnosi di certezza si ottiene soltanto con l'esame istologico.

Terapia

Spesso le cisti follicolari scompaiono spontaneamente o grazie ad un trattamento estroprogestinico.

In caso di dubbio sull'origine della cisti conviene fare l'asportazione tramite enucleazione.

Cisti iperplastiche

Comprendono:

ovaio policistico e policistosi

luteoma

Si tratta di noduli iperplastici costituiti da grosse cellule luteiniche localizzati nello stroma di una od entrambe le ovaie.

Compaiono in **gravidanza** a causa dell'**iperplasia dello stroma ovarico** indotta dalla gonadotropina corionica.

In genere regrediscono dopo il parto.

cisti da endometriosi

Insorgono in aree di endometrio a livello ovarico, il quale essendo bersaglio degli ormoni sessuali va in contro durante il ciclo mestruale ad accrescimento e sfaldamento con conseguente emorragia che determina la formazione della cisti.

Il contenuto della cisti è tipicamente emorragico (**cisti a cioccolato**) e la parte è costituita da tessuto endometriale.

Si manifestano clinicamente con **dismenorrea** (dolore tipicamente post-mestruale) o **dolore** pelvico cronico.

Cisti disontogenetiche

Sono cisti di dimensioni che vanno dai pochi mm ai 4-6 cm, rivestite internamente da cellule derivate dall'epitelio germinativo.

Possono essere presenti in qualunque età ma soprattutto nella postmenopausa.

Sono in genere asitomatiche.

Se insorgono nella vita fetale e sono bilaterali si ha la sindrome dell'agenesia ovarica (?).

SINDROME DI STEIN-LIEVENTHAL O DELL'OVAIO POLICISTICO

È una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di ovaie policistiche associate ad iperandrogenismo, anovulazione cronica, disordini mestruali e obesità.

Si manifesta in giovani donne dopo il menarca.

In circa il 50% dei casi è presente **familiarità**.

Secondo le moderne classificazioni le policistosi ovariche vanno classificate in:

primitive

tipo I o sindrome dell'ovaio policistico, a sua volta suddivisibile in:

tipo I A con iperandrogenismo derivato solo dall'ovaio

tipo B con iperandrogenismo sia ovarico che surrenalico

tipo II conseguente ad iperinsulinemia nel diabete di tipo II

secondarie conseguenza di patologie che determinano iperandrogenismo (tumori, sindrome adrenogenitale)

Eziopatogenesi

Nonostante si conoscano i meccanismi responsabili della sindrome non è chiaro quale di questi costituisca il punto di partenza degli eventi che sono tra di loro concatenati a formare un vero e proprio circolo vizioso.

Prendendo come punto di partenza l'eccessiva secrezione di androgeni (**iperandrogenismo**) questa determina un incremento dell'aromatizzazione extraghiandola che avviene soprattutto a livello del tessuto adiposo che è ben rappresentato a causa dell'obesità.

L'**iperestrogenismo** determina tramite un feedback positivo un incremento di LH mentre l'FSH è ridotto dall'inibina.

L'**incremento del rapporto LH/FSH** determina una riduzione della maturazione follicolare (per riduzione dell'FSH) con conseguente **anovulazione** e uno sviluppo della teca e dello stroma ovarico che determina ipersecrezione di androgeni che mantiene il circolo vizioso.

Le cellule della granulosa non essendo stimolate dall'FSH non trasformano gli androgeni in estradiolo, questi androgeni in eccesso pertanto vengono trasformati in estrone a livello del tessuto adiposo.

Si ritiene che si possa avere anche l'intervento di un fattore genetico che determina alterazioni dell'aromatasi con conseguente aumento della trasformazione di androgeni in estrogeni (?).

Ciò determina quindi l'**inversione del rapporto estradiolo/estrone** che normalmente è a favore dell'estradiolo.

All'ipersecrezione androgenica inoltre concorrono:

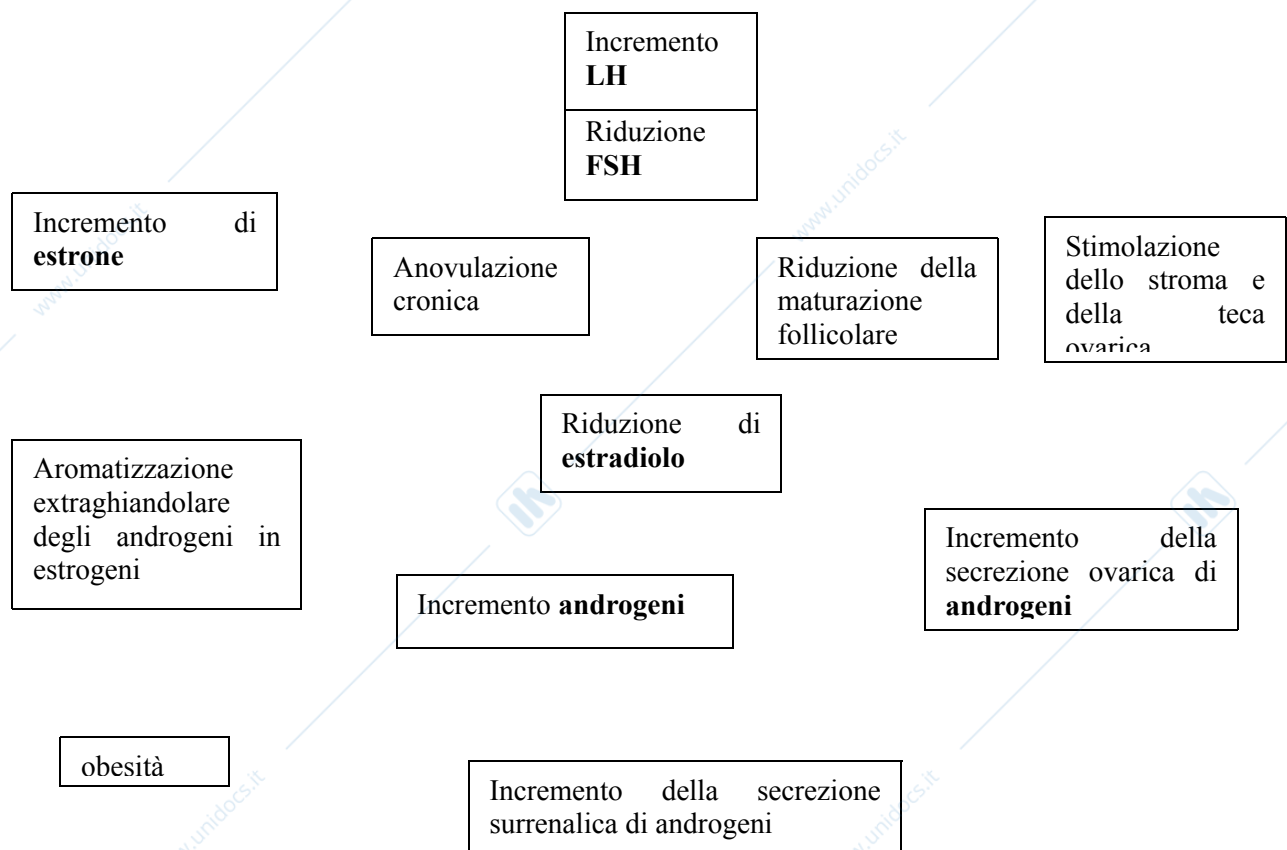
L'iperinsulinemia che consegue all'obesità in quanto l'insulina stimola le cellule tecali sia per effetto diretto sia indirettamente tramite l'incremento di GnRH

Incremento di secrezione di androgeni da parte del surrene

Possibile presenza specialmente nei casi con familiarità di deboli difetti enzimatici della steroidogenesi ovarica e corticosurrenalica

L'obesità agisce inoltre anche riducendo i livelli di SHBG che determina un aumento della frazione libera degli androgeni.

Le donne con sindrome di Stein-Leventhal sono a rischio di carcinoma dell'endometrio e della mammella per gli elevati livelli di estrogeni.



<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

Anatomia patologica

L'ovaio policistico si presenta ingrandito con presenza di numerose cisti rivestite da uno spesso strato connettivale sotto forma di una capsula sclerotica che può diventare una vera e propria barriera meccanica all'ovulazione.

È presente iperplasia delle cellule tecali.

Una caratteristica morfologica importante della sindrome dell'ovaio policistico consiste nella presenza di numerosi follicoli in crescita senza il raggiungimento del predominio di uno di essi.

La presenza di livelli seppure bassi di FSH infatti consente la crescita follicolare fino ai primi stadi dopo di che i follicoli vanno incontro ad atresia assumendo un aspetto cistico (**cisti follicolari**).

Clinica

Generalmente la sindrome dell'ovaio policistico si instaura dopo una serie più o meno lunga di cicli anovulatori nel corso dell'età adolescenziale.

L'anovulazione cronica può portare alla cronicizzazione del quadro con insorgenza della PCOS i cui segni e sintomi sono:

Irregolarità mestruali

In genere è presente oligomenorrea che può sfociare talvolta in una vera e propria amenorrea secondaria.

Raramente si ha polimenorrea.

Ipertricosi ed irsutismo

L'iperandrogenismo determina un aumento del rivestimento pilifero che può interessare zone normalmente dotate di peli (ipertricosi) o regioni in cui l'apparato pilifero è appannaggio del sesso maschile (irsutismo).

Acne

Sono conseguenza dell'iperandrogenismo.

Alopecia e virilizzazione

L'alopecia è un sintomo raro ed eccezionale è la virilizzazione che sono invece segni di patologie più gravi come difetti surrenalici o tumori secernenti androgeni che si associano ad un iperandrogenismo più marcato.

emorragie disfunzionali

sterilità

Si osserva nel 60% dei casi come conseguenza dell'anovularietà.

Diagnosi

Le indagini di laboratorio rivelano elevate concentrazioni di tutti gli androgeni (testosterone, DTH).

I livelli di estrone o E1 sono aumentati mentre sono ridotti i livelli di estradiolo o E2 con conseguente inversione del rapporto E2/E1.

I livelli di LH sono aumentati mentre quelli di FSH sono ridotti.

I livelli di LH pur aumentati rispetto ai valori normali si mantengono però stabili e non si verifica quindi il picco preovulatorio.

Si ha una riduzione dei valori dell'HSBG.

La PCO inoltre si può associare a **resistenza all'insulina**, intolleranza al glucosio ed iperinsulinemia.

Il cateterismo delle vene ovariche e surrenaliche ha permesso di stabilire che gli estrogeni derivano sia dal surrene che dall'ovaio.

L'**ecografia** pelvica evidenzia la presenza di multiple aree transoniche sottocorticali e le ovaie ingrandite.

Assumono valore diagnostico i seguenti criteri ecografici:

Superficie dell'ovaio raddoppiata

Volume ovario > 2.8 volte il normale

Spessore della tunica esterna aumentata di almeno il 50%

Importante è anche la **biopsia ovarica** eseguita in corso di laparoscopia.

Terapia

Si basa sul trattamento dell'obesità e sulla regolarizzazione dell'attività ipotalamo-ipofisaria tramite l'uso di **contraccettivi orali**.

Se la donna desidera la gravidanza si possono fare terapie per l'induzione dell'ovulazione.

Tumori ovarici

Sono tra le neoplasie più comuni tra le donne.

Poiché in genere la diagnosi è tardiva sono associate ad una elevata mortalità, rappresentano infatti la causa di morte più frequente tra tutti i tumori dell'apparato genitale femminile.

La prevenzione di questo tumore è difficile, la donna dovrebbe sottoporsi annualmente ad ecografia e laparoscopia.

Sono un insieme eterogeneo che deriva da 3 tipi di cellule:

epitelio di rivestimento celomatico che deriva da quello **Mulleriano** costituito da cellule multipotenti che possono trasformarsi in diversi tipi cellulari:

epitelio tubarico = colonnare cigliato sieroso

epitelio endometriale = colonnare costituito da cellule ciliate e secernenti

epitelio endocervicale = colonnare non cigliato mucinoso

cellule germinali totipotenti

cellule dei cordoni sessuali che formano lo stroma a funzione endocrina
vi sono inoltre i tumori metastatici.

I tumori dell'epitelio di rivestimento rappresentano il 90%.

I tumori maligni germinali sono più frequenti sotto ai 20 anni, mentre i tumori epiteliali hanno una maggiore incidenza al di sopra dei 50 anni.

I fattori di rischio sono la **nulliparità** e la **familiarità**.

L'uso pregresso di contraccettivi orali riduce l'incidenza.

Il fattore di rischio più importante è quello genetico legato alla **mutazione del gene BRCA-1** che è legato anche al carcinoma della mammella.

La diffusione dei tumori maligni avviene per:

contiguità: salpingi, legamenti larghi dell'utero, peritoneo parietale, utero, vescica, sigma-retto

intraiperitoneale con versamento peritoneale e impianto metastatico in particolare a livello del cavo del Douglas

via linfatica: linfonodi paracavoarotici e pelvici

via ematica: fegato, polmone ed osso

TUMORI DI ORIGINE DALL'EPITELIO STROMALE (TUMORI EPITELIALI)

Rappresentano il 65-70% di tutti i tumori ovarici.

Interessano donne dai 20 anni in su, soprattutto **dopo i 50 anni**.

Possono essere distinti in:

benigni

maligni

borderline = carcinoma a basso grado di malignità con potenziale invasivo limitato associato a prognosi migliore

Possono essere prevalentemente cistici (**cistoadenomi**) o prevalentemente fibrosi (**adenofibroma**) o ci possono essere aree cistiche miste ad aree fibrose (**cistoadenofibroma**).

In base al tipo di differenziazione si possono distinguere diversi istotipi.

Tumori sierosi

In cui si ha una differenziazione in **epitelio di tipo tubarico** cioè colonnare cigliato sieroso.

Sono più frequenti tra i 30 ed i 40 anni.

Sono in genere cistici:

benigni (cistoadenoma) 60%

maligni (cistoadenocarcinoma) 25%

borderline 15%

le forme borderline + quelle maligne rappresentano il 60% di tutti i tumori ovarici.

Le forme benigne (cistoadenomi sierosi) sono caratterizzate da cisti monolocalate con superficie sia interna che esterna liscia, contenuto sieroso limpido citrino, rivestimento costituito da epitelio monostratificato lineare cilindrico o cubico.

Il diametro varia entro 5-15 cm.

La superficie è traslucida e sottile e lascia intravedere che non sono presenti escrescenze.

Le dimensioni sono variabili fino a molto cospicue.

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

Le forme **borderline o maligne (carcinomi sierosi)** sono multivacuolate con superficie esterna e interna caratterizzate da escrescenze che tendono a formare delle papille che si sfaldano nella cavità peritoneale determinando metastatizzazione.

Le cellule si sfaldano anche all'interno del liquido cistico perciò durante l'asportazione chirurgica di una cisti è fondamentale che questa non si rompa altrimenti il liquido contenuto al loro interno si riversa nella cavità peritoneale determinando disseminazione delle cellule neoplastiche in esso contenute.

Le forme maligne tendono ad essere bilaterali e a dare **microcalcificazioni** visibili all'Rx.

Le calcificazioni comunque sono tipiche dei tumori maligni di basso grado mentre non sono presenti in quelli ad alto grado di malignità.

Tipicamente inoltre reagiscono con **Ab anti-CA-125**.

Tumori mucinosi

Sono formati da cellule simili a quelle dell'**endocervice** cioè colonnare non ciliato mucinoso.

Insorgono tipicamente in donne tra i 30 ed i 40 anni.

Sono in genere cistici e pluricamerati ed hanno un contenuto semifluido, denso e vischioso.

Hanno in genere un diametro di 15-30 cm.

Sono meno frequentemente maligni rispetto a quelli sierosi:

benigni 80%

borderline 10%

maligni 10%

hanno una prognosi migliore rispetto a quelli sierosi.

La sopravvivenza in generale è del 35%.

Le caratteristiche morfologiche che distinguono le forme benigne (**cistoadenomi mucinosi**) rispetto a quelle maligne (**carcinomi mucinosi**) sono le stesse che per i tumori sierosi, la diagnosi differenziale inoltre si basa sulla presenza di invasione stromale.

Le forme maligne inoltre presentano focolai di necrosi e emorragie.

I tumori mucinosi tendono a raggiungere dimensioni notevoli e possono diffondere nella cavità peritoneale.

Una complicazione dei tumori maligni e borderline è infatti la disseminazione sulla superficie peritoneale di materiale mucinoso (**pseudomixoma del peritoneo**).

La conseguenza è la formazione di estese aderenze tra i visceri fino all'ostruzione intestinale.

Tumori endometriodi

Sono costituiti da ghiandole che riproducono le caratteristiche di quelle endometriale caratterizzate però da cellule atipiche, la struttura è simile a quella del carcinoma endometriale.

I tumori endometriodi si possono associare nel 15-30% ad un carcinoma endometriale.

Sono quasi sempre **maligni** e si possono associare ad endometriosi.

Possono essere solidi o cistici e nel 30% dei casi sono bilaterali.

Adenocarcinoma a cellule chiare

È costituito da grandi cellule con ampio citoplasma chiaro.

È una variante del tipo endometriode.

Può essere cistico o solido, nella variante solida le cellule neoplastiche appaiono costituite da nidi o tubuli.

Nel tipo cistico invece la parete appare bordata da cellule chiare.

Cistoadenofibroma

È una variante relativamente rara del cistoadenoma sieroso caratterizzata da abbondante stroma fibroso in genere di natura **benigna**.

È caratterizzato da aree solide e cistiche che presentano un epitelio sieroso con escrescenze che formano **papille** grossolane di dimensioni maggiori rispetto a quelle dei tumori sierosi.

Tumore di Brenner

È un tumore raro, solido, unilaterale e capsulato.

Può avere dimensioni variabili da 3-4 cm a 20 cm.

Generalmente è **benigno**.

Presenta un abbondante stroma con **epitelio di transizione** simile a quello della vescica.

Talvolta sono presenti cisti con epitelio muciparo.

Una possibile ipotesi è l'origine da epitelio urogenitale intrappolato all'interno della cresta genitale (?).

Talvolta si associa al cistoadenoma mucinoso.

Diagnosi differenziale tra i tumori benigni e maligni epiteliali:

	benigne	Maligne
cisti	uniche	Multiple
sede	monolaterale	Bilaterale
Età della donna	giovani	Anziane
epitelio	monostratificato	pluristratificato
papille	Poche, monostratificate	Molte, pluristratificate

TUMORI A CELULE GERMINALI

Rappresentano il 15-20% di tutti i tumori ovarici.

Insorgono soprattutto in donne giovani, **20-30 anni**.

Sono più frequentemente benigni.

Sono presenti 4 varianti:

teratoma

disgerminoma (corrispettivo del seminoma)

tumore del seno endotermico

coriocarcinoma

teratomi benigni (maturi)

Sono la forma più frequente, insorgono a qualunque età ma più frequentemente tra i 20-40 anni.

Nella maggior parte dei casi sono tumori cistici e pertanto denominati anche **cisti dermoidi**.

Sono sempre benigni e derivano dalla differenziazione in senso ectodermico mesodermico ed endotermico della cellula germinale totipotente.

Caratteristicamente sono cisti monoculari contenenti un materiale poltaceo denso costituito da epitelio desquamato e sue secrezioni.

Il rivestimento è costituito da epitelio pavimentoso pluristratificato con ghiandole sebacee e follicoli piliferi.

Nello spessore della cisti si possono trovare abbozzi dentari, capelli, peli e anche strutture derivate da altri abbozzi embrionali quali tessuto tiroideo, osso, cartilagine, tessuto intestinale.

Circa l'1% delle cisti dermoidi vanno incontro a trasformazione maligna in una delle loro componenti, cioè si sviluppa ad esempio un carcinoma tiroideo da isole di tessuto tiroideo all'interno della cisti.

Questo tipo di tumore facilmente va incontro a **torsione** che determina addome acuto.

Teratomi maligni (immaturi)

Differiscono dalle forme benigne in quanto i tessuti che le costituiscono sono di tipo embrionario e non adulto.

Macroscopicamente sono masse solide con focolai di necrosi che possono dare origine a delle cisti.

Istologicamente sono costituiti da una varietà di tessuti embrionali poco differenziati con aree di tessuto indifferenziato.

La prognosi dipende dal grado di maturità del tessuto tumorale.

Un indice del potenziale maligno è il grado di differenziazione basato sulla proporzione di **neuroepitelio** immaturo rispetto agli altri tessuti (marker: Abs-100).

I teratomi immaturi sono neoplasie a crescita rapida con precoce superamento della capsula, diffusione extraovarica e disseminazione metastatica.

Teratomi monodermici o specializzati

Sono quasi sempre unilaterali e costituiti da un unico tipo di tessuto.

Struma ovarico è costruito interamente da tessuto tiroideo che può essere iperfunzionante e determinare tireotossicosi

Carcinoide deriva da una componente intestinale che può essere funzionante determinando sindrome da carcinoide

Raramente si possono osservare teratomi costituiti da tessuto tiroideo e carcinoide contemporaneamente.

Disgerminoma

Rappresenta la controparte ovarica del **seminoma** testicolare.

È un tumore solido costituito da cellule neoplastiche analoghe alle cellule seminomatose cioè costituite da abbondante citoplasma chiaro e con nuclei regolari.

Le cellule neoplastiche aggregate in nidi e cordoni appaiono immerse in uno stroma fibroso che presenta come nel seminoma infiltrazione linfocitaria e talvolta granulomi.

Tutti i disgerminomi sono virtualmente maligni anche se il grado di atipia citologica è variabile e solo 1/3 dei tumori si comporta aggressivamente.

La **diffusione peritoneale e retroperitoneale** è precoce mentre le metastasi per via ematogena sono rare.

Il disgerminoma è estremamente **radiosensibile** e pertanto anche in fase di diffusione extraovarica può essere ben controllato con la radioterapia ed ha quindi una prognosi favorevole.

Tumore del seno endodermico o del sacco vitellino

Colpisce prevalentemente l'**infanzia** e si associa ad una prognosi benigna.

Macroscopicamente si presenta non capsulato, di aspetto omogeneo o microcistico, mucinoso, bianco-giallastro.

Microscopicamente ha una struttura variabile con i caratteristici **corpi di Shiller-Duval o seni endodermici** che sono strutture che ricordano i glomeruli: sono costituiti da una parte centrale mesodermica, contenente un capillare ed una parte esterna costituita da 2 strati di cellule neoplastiche.

Si presentano come aree microcistiche con proiezioni.

Nel citoplasma delle cellule neoplastiche o in sede extracellulare sono presenti globuli ialini contenenti AFP.

Tipica di questo tumore è infatti la capacità di produrre **AFP** che è un marker tumorale altamente sensibile per la diagnosi ed il monitoraggio di questa neoplasia.

È radioresistente ma chemiosensibile.

Coriocarcinoma

Raramente è puro, più frequentemente è associato ad altri istotipi in forme miste.

È solitamente un tumore di piccole dimensioni ma dotato di una elevata aggressività.

Di solito non comporta un incremento di volume del testicolo ma determina la formazione di un piccolo nodulo.

È un tumore a **crescita estremamente rapida** e ciò comporta una discrepanza tra la massa tumorale e l'apporto vascolare che essa ha a disposizione che determina la formazione di aree di **necrosi ed emorragia** fino all'autodistruzione del tumore stesso con residuo di una cicatrice fibrosa.

Tuttavia poiché il tumore possiede una elevata capacità di **metastatizzazione** spesso alla diagnosi si trovano metastasi in assenza del tumore primitivo che è stato sostituito da una cicatrice fibrosa.

Istologicamente il tumore contiene 2 tipi di cellule:

Sinciziotrofoblasto che è di grandi dimensioni ed ha un nucleo grande ed irregolare e contiene nel citoplasma granuli di **HCG**

Citotrofoblasto che è poligonale e abbastanza regolare

*Spesso i sinciziotrofoblasti circondano i citotrofoblasti a formare strutture simili ai **villi coriali**.*

Per la diagnosi di coriocarcinoma è sufficiente la positività di HCG citoplasmatiche.

carcinoma embrionario

L'età media di insorgenza è intorno ai 15 anni.

è costituito da **cellule totipotenti** in grado di differenziarsi sia in senso embrionale che extraembrionale.

È sempre monolaterale, ha una diffusione che prevede una precoce disseminazione peritoneale e metastasi ematiche tardive.

Macroscopicamente si presenta come una neoformazione di piccole dimensioni, con aree necrotico-emorragiche e notevole variabilità nell'architettura istologica e nella forma delle cellule.

Poliembrioma

Raramente è puro, più frequentemente si presenta associato ad altri istotipi in forme miste.

È caratterizzato dal cosiddetto **corpo embrioido**, costituito da una cavità simile a quella amniotica circondata da tessuto mesenchimale che poggia su di una placca.

È così chiamato perché ricorda le fasi iniziali dello sviluppo embrionale.

Tumori germinali misti

Sono neoplasie costituite dalla combinazione di due o più tumori germinali maligni.

La prognosi, la storia naturale e la terapia dipendono dai diversi istotipi presenti.

TUMORI STROMALI E DEI CORDONO SESSUALI

Hanno origine dallo stroma ovarico che a sua volta deriva dai cordoni sessuali della gonade embrionaria prima che sia avvenuta la differenziazione in senso maschile o femminile.

Rappresentano il 6% dei tumori ovarici.

Se originano dallo stroma ovarico funzionante si differenziano in senso:

Ovarico: **tumori a cellule della teca** (più frequenti in età perimenopausale) e **della granulosa** (più frequenti prima della pubertà)

testicolare: **tumore a cellule del Sertoli-Leydig** (maggior incidenza nella 3° decade)

Possono insorgere in tutte le età ma sono più frequenti in età **perimenopausale**.

possono elaborare ormoni sessuali funzionanti o non funzionanti.

Gli ormoni funzionanti sessuali femminili determinano pubertà precoce, iperplasia endometriale, malattia cistica della mammella e aumentata probabilità di carcinoma endometriale.

In postmenopausa caratteristicamente determinano **perdite emetiche**.

Gli ormoni funzionanti sessuali maschili determinano blocco dello sviluppo sessuale e mascolinizzazione con amenorrea, atrofia delle mammelle, sterilità e perdita di capelli, irsutismo, ipertrofia del clitoride e cambiamento di timbro della voce.

Questi tumori hanno al taglio un aspetto caratteristicamente compatto e giallastro perché gli ormoni sono di tipo steroideo.

Se originano dallo stroma non funzionante danno origine a **fibromi**, tumori connettivali benigni costituiti da fibroblasti e collagene.

Insorgono più frequentemente tra 50-60 anni.

Si possono associare a ascite e idrotorace configurando la cosiddetta **sindrome di Meigs** che regredisce con l'asportazione del tumore.

TUMORI METASTATICI

Derivano dalla metastatizzazione per via transcelomatica di diversi tipi di neoplasie che hanno per lo più origine endoaddominale e colonizzano la superficie dell'ovaio.

I principali sono quelli derivanti da tuba, utero, perineo e intestino.

Anche tumori extraddominali come quello del polmone dello stomaco e della mammella possono dare origine a metastasi ovariche.

Il classico esempio di tumore ovarico metastatico è il **tumore di Krukenberg** cioè la metastasi bilaterale di un adenocarcinoma a cellule ad anello con castone in genere di origine gastrica, ma anche delle vie biliari, del pancreas e del tratto digerente in generale.

Clinica

Tumori benigni

Anche se in alcuni casi di tumore funzionante si hanno sintomi precoci la maggior parte dei tumori sono non funzionanti e restano asintomatici per molto tempo finché non hanno raggiunto notevoli dimensioni.

La diagnosi quindi è in genere accidentale in corso di visita ginecologica o per un aumento di volume dell'addome.

La sintomatologia specifica è scarsa e tardiva.

tumori maligni

nella maggior parte dei casi la sintomatologia è rappresentata da un aumento di volume della parte inferiore dell'addome o da una vaga dolenzia ad domino-pelvica.

I sintomi più comuni di entrambe le forme sono:

distensione e dolore addominale

compressione del tratto urinario con **disuria e pollachiuria**

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

compressione del tratto gastroenterico con **dispepsia**

torsione, rottura, emorragia ed infezione che si manifestano con la sintomatologia clinica di un **addome acuto** da irritazione peritoneale

perdite vaginali e irregolarità mestruali

ascite se il carcinoma si estende oltre la capsula nel peritoneo (il liquido ascitico contiene cellule neoplastiche che si possono individuare all'esame citologico)

Nelle cisti dermoidi è frequente la torsione del peduncolo con dolore ed addome acuto

Nei fibromi di può avere la sindrome di Meigs

Nei carcinomi mucinosi si può avere il mixoma peritoneale

Diagnosi

Tramite l'esame ginecologico con **palpazione bimanuale** è possibile apprezzare la tumefazione di origine ovarica.

In caso di tumore benigno si osserva una massa rotondeggiante, monolaterale, di consistenza teso-elastica, mobile non dolorabile.

In caso di tumore maligno si osservano spesso tumefazioni bilaterali, fisse, con irregolarità di superficie.

Vi possono anche essere nodosità fisse e dure del Douglas dovute a metastasi o presenza di ascite.

L'**ecografia** addominopelvica o transvaginale è in grado di caratterizzare la lesione (monoloculare, poliloculare, con setti sottili o spessi, proliferazioni interne etc.), il Doppler evidenzia che la vascolarizzazione è centrale.

Su guida ecografia può essere fatta la **biopsia**.

In caso di dimensioni < 6 cm è possibile anche effettuare l'aspirazione ecoguidata della cisti che consente anche si fare l'analisi citologica del suo contenuto.

In caso di tumefazione va fatta la diagnosi differenziale con gravidanza, fibroma uterino, utero retroflesso, idrosalpinge, vescica piena, rene, pelvico, ascite.

Quando l'ecografia non è concludente è possibile procedere alla **laparoscopia** esplorativa.

I **dosaggi ormonali** possono confermare il sospetto di tumore funzionante.

Può essere fatto il dosaggio di **AFP e HCG**.

Un marker del cistocarcinoma è il **CA-125** che però può aumentare anche in altre condizioni benigne o in altri carcinomi.

Terapia

Il trattamento di scelta dei tumori benigni è chirurgico.

Le modalità di ablazione variano in base all'origine ed alle caratteristiche della lesione e soprattutto in base all'età ed al desiderio riproduttivo della donna.

Si può quindi fare un intervento **conservativo (enucleazione** della cisti con ricostruzione dell'ovaio) o **demolitivo (ovariectomia o annessiectomia)**.

Se la donna è in post-menopausa si va una isteroannessiectomia per escludere tutte le patologie neoplastiche dell'utero a cui la donna è sottoposta a rischio considerando l'età.

Se la donna è fertile e desidera ancora avere gravidanze la scelta terapeutica è più problematica visto che anche la resezione dell'ovaio può portare a problemi di sterilità per infiammazione delle tube.

PATOLOGIA DELLA CERVICE UTERINA

La cervice uterina è formata da 2 parti:

endocervice caratterizzata da un epitelio cilindrico

esocervice caratterizzata da un epitelio pavimentoso pluristratificato non cheratinizzato come quello della vagina

la zona di transizione tra queste 2 parti è denominata **giunzione squamocilindrica** GSC.

Può essere:

originale cioè uguale alla nascita
neofornata:

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

ectropion = epitelio cilindrico che supera la giunzione (eversione o erosione) tipica dell'**età feconda****entropion** = epitelio pluristratificato che si porta all'interno della giunzione tipico di **età adulta o menopausa**

la sostituzione può avvenire in 2 modi:

epidermizzazione: quando si ha la proliferazione dell'epitelio pavimentoso tra le cellule cilindriche e la membrana basale (rimangono cellule cilindriche sparse)**metaplasia squamosa**: trasformazione dell'epitelio cilindrico in squamosola **zona di trasformazione** è il tessuto tra epitelio colonnare endocervicale ed epitelio squamoso esocervicale nel quale si trova l'**epitelio metaplasico** in trasformazione squamosa a vari gradi di maturità.

Con il menarca la produzione di estrogeni stimola la maturazione dell'epitelio squamoso cervicale e vaginale che inizia a produrre glicogeno il quale costituisce il substrato per lattobacilli che determinano la produzione di acido lattico che porta all'acidificazione del PH vaginale.

L'endocervice è molto sensibile a queste modificazioni del microambiente e della flora batterica e reagisce trasformandosi da colonnare a squamoso.

Questa trasformazione è stimolata anche negli anni successivi da eventuali infezioni e microtraumi che si verificano durante l'età riproduttiva.

L'epitelio squamoso crescendo può determinare l'occlusione delle ghiandole endocervicali date dall'introflessione dell'epitelio cilindrico.

L'occlusione delle ghiandole determina ritenzione di muco con formazione di piccole cisti dette **cisti di Naboth**.

Se l'infiammazione è severa si può avere anche perdita dell'epitelio di rivestimento con erosione e ulcerazione fino alla necrosi del tessuto.

Polipi endocervicali

Sono estroflessioni della mucosa di origine cervicale che possono originare a livello della mucosa sia endocervicale che esocervicale o dalla giunzione squamo-cilindrica.

Possono essere unici o multipli, pedunculati o sessili.

Sono una patologia molto frequente, soprattutto in donne tra i **40-50 anni**.Molto spesso si associano a **cervicite cronica**.

Anatomia patologica

I polipi sono detti anche **uova di Naboth** perché possono dare origine a cisti per l'occlusione delle ghiandole endometriali.

La maggior parte dei polipi si trovano all'interno del canale cervicale in forma di piccoli polipi sessili, alcuni di dimensioni maggiori e pedunculati protrudono all'interno dell'ostio cervicale.

Istologicamente sono costituiti da uno stroma connettivale ricoperto da epitelio cilindrico con notevole infiltrato infiammatorio.

Talvolta si possono riscontrare cripte o pseudoghiandole.

I polipi possono essere distinti in:

fibrosi con prevalenza di tessuto connettivo**adenomatosi** con prevalenza di tessuto ghiandolare**infiammatori** con notevole infiltrato infiammatorio e presenza di tessuto di granulazione

i polipi adenomatosi difficilmente vanno incontro a degenerazione maligna ma vanno comunque asportati.

Clinica

In genere i polipi sono **asintomatici** e vengono scoperti casualmente in corso di una visita ginecologica.Se invece vanno incontro ad ulcerazione determinano **perdite ematiche** soprattutto dopo il rapporto sessuale.

Diagnosi

I polipi vanno ricercati nel corso della visita ginecologica.

Terapia

Consiste nell'asportazione completa tramite recisione del peduncolo o enucleazione.

Le dopo l'asportazione le perdite ematiche continuano è indicata l'isteroscopia per valutare la presenza di polipi endometriali associati.

Carcinoma della cervice uterina

Epidemiologia

In passato era la principale causa di morte per tumore tra le donne mentre oggi è passato all'ottavo posto. Nonostante la riduzione della mortalità che è dell'4% l'incidenza è dell'8%, questa discrepanza è dovuta al fatto che circa il 50% dei casi è curabile tramite una diagnosi precoce ed una terapia tempestiva.

Gran parte dei meriti è da attribuire al PAP-test ed alla colposcopia che permettono di individuare agevolmente le lesioni precanceromatose.

La fascia di età più colpita è tra i **30-55 anni** con picco intorno ai 48 anni.

Il carcinoma può insorgere in donne di qualsiasi età, il picco di incidenza si sta abbassando: 30 anni per il CIN e 40-50 per il carcinoma invasivo.

L'abbassamento dell'età media di insorgenza sembra essere dovuto alla precocità dei rapporti sessuali e quindi dell'infezione con HPV e alla diffusione dei programmi di prevenzione.

Eziopatogenesi

Il principale fattore di rischio è l'infezione con **Papilloma virus** il cui DNA è stato ritrovato integrato nel genoma cellulare dell'85% dei carcinomi cervicali.

I ceppi associati al carcinoma sono quelli denominati ad **alto rischio** (16, 18, 31, 33, 51) che vanno distinti da quelli a basso rischio che sono in grado invece di produrre condilomi (6, 11, 42, 44).

Mentre i ceppi a basso rischio danno origine ad effetto citopatico i ceppi ad alto rischio possiedono degli **oncogeni** (E6 e E7) che si integrano nel DNA cellulare determinando la trasformazione della cellula.

Ad esempio sperimentalmente si è visto che l'oncoproteina E6 è in grado di legarsi al gene oncosoppressore della proteina P53 accelerandone la degradazione proteolitica.

Gli studi caso-controllo eseguiti mediante PCR in donne positive per HPV-DNA hanno dimostrato che il rischio di sviluppare un cervicocarcinoma è 15-50 volte maggiore che nelle donne negative.

La durata media delle infezioni è di circa 8 mesi.

La persistenza dell'infezione maggiore di 6 mesi è correlata con l'età avanzata e con HPV ad alto rischio.

Il rischio di PAP-test anomalo aumenta con la durata dell'infezione.

Altri fattori di rischio sono:

fumo

immunodepressione

abitudini sessuali (età precoce, elevato numero di partners)

basso standard socio-economico ovvero promiscuità

deficit nutrizionali (β -carotene)

malattie sessualmente trasmesse (Clamidia, CMV)

uso prolungato di contraccettivi orali

Inoltre anche la lesione precancerosa può progredire verso il carcinoma invasivo o andare in contro a regressione spontanea.

I fattori che determinano la progressione o la regressione sono:

- sistema immunitario
- cancerogeni chimici
- HSV2 l'ipotesi che l'HSV possa favorire la cancerogenesi a livello della cervice uterina deve essere ancora confermata, deriva dal fatto che nel 90% dei carcinomi della cervice uterina vi sono elevati titoli degli antigeni dell'HSV2
- Fumo
- Dieta
- Fattori ambientali

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

Anatomia patologica

Il carcinoma è preceduto da **lesioni displastiche e precancerose** che insorgono sempre a partire dalla **giunzione squamocolumnare** e che tendono a progredire lentamente anche nel corso di decenni e possono anche regredire.

Queste lesioni hanno subito molteplici classificazioni nel tempo:

displasia lieve si nota la comparsa di alterazioni maturative solo a livello degli strati basali dove sono presenti cellule atipiche mentre negli strati superficiali dell'epitelio si ha una normale maturazione e cheratinizzazione (le atipie citologiche consistono in: modificazioni del rapporto nucleo-citoplasma, anisonucleosi, perdita di polarità, aumento dell'indice mitotico, mitosi anomale, ipercromasia dei nuclei, è molto importante distinguere tra alterazioni di tipo infiammatorio e di tipo neoplastico)

displasia moderata con il progredire della lesione si verifica una progressiva perdita della differenziazione che coinvolge sempre più strati cellulari

displasia grave-carcinoma in situ tutto lo spessore dell'epitelio è sostituito da cellule atipiche immature senza maturazione

classificazione istologica (basata sulla morfologia dell'intero epitelio)

CIN I neoplasia intraepiteliale cervicale che non supera la membrana basale con **displasia lieve**

CIN II neoplasia intraepiteliale cervicale che non supera la membrana basale con **displasia moderata**

CIN III neoplasia intraepiteliale cervicale che non supera la membrana basale con **displasia grave-carcinoma in situ**

Andando dal CIN I al CIN III aumenta progressivamente la probabilità di invasione oltre la membrana basale: se la distanza dalla membrana basale è inferiore a 5 mm parliamo di **carcinoma microinvasivo** mentre se la distanza è maggiore di **carcinoma invasivo**.

Classificazione citologica (basata esclusivamente sulla morfologia cellulare)

LSIL lesione squamosa intraepiteliale di basso grado

HSIL lesione squamosa intraepiteliale di alto grado

Comunque le alterazioni morfologiche rappresentano un continuum morfologico senza netti confini tra un grado e l'altro.

Le cellule alterate non sempre progrediscono ma possono anche **regredire**, il rischio di progressione canceromatoso dipende dalla gravità delle alterazioni.

Possono coesistere nella paziente gradi diversi di displasia così come aree di displasia miste ad aree di carcinoma conseguenti ad una insorgenza **pluricentrica**.

La progressione canceromatoso avviene attraverso varie tappe:

infezione

displasia

carcinoma in situ

carcinoma invasivo

carcinoma metastatizzante

che corrisponde alla trasformazione delle cellule normali in cellule infiammatorie, poi precancerose ed infine cancerose.

La progressione della malattia è molto lenta visto che il picco di incidenza del CIN è a 30 anni mentre quello del carcinoma invasivo è a 40-50 anni (differenza di 10-15 anni).

Il carcinoma invasivo o carcinoma squamocellulare si manifesta macroscopicamente con 3 tipi di crescita:

vegetante o esofitico

ulcerato

infiltrativo

il carcinoma diffonde:

per contiguità a utero, vagina, peritoneo, vescica, ureteri, retto e parete pelvica

per via linfatica ai linfonodi paracervicali e parametrali e quindi ai linfonodi pelvici: ipogastrici, otturatori, iliaci comuni, presacrali, lombo-aortici

per via ematica a fegato, polmone e midollo osseo

le vie di diffusione più frequenti sono quella linfatica e quella per contiguità mentre la diffusione per via ematica è relativamente rara.

Nel 90% dei casi è un **carcinoma epidermoide** che origina prevalentemente dalla **giunzione squamocellulare**.

istologicamente sono presenti diverse forme:

carcinoma a grandi cellule cheratinizzanti ben differenziate

carcinoma a grandi cellule non cheratinizzanti moderatamente differenziate che insieme costituiscono il 95% delle forme

carcinoma squamoso a piccole cellule scarsamente indifferenziate 5%

carcinoma indifferenziato a piccole cellule (carcinoma neuroendocrino o carcinoma a chicchi d'avena) analogo all'omonimo carcinoma polmonare, molto raro ma con notevole aggressività e precoce metastatizzazione e pertanto associato a prognosi infausta

il carcinoma epidermide inoltre può essere distinto in 3 gradi di differenziazione:

G 1 o ben differenziato

G 2 o moderatamente differenziato

G 3 o indifferenziato

Nel 10% dei casi il cervicocarcinoma è un adenocarcinoma che origina dall'area pseudoghiandolare del canale cervicale ed ha morfologia simile al carcinoma endometriale.

L'adenocantoma è un particolare tipo di adenocarcinoma dove la componente ghiandolare maligna è associata con una metaplasia squamosa benigna, mentre nel carcinoma adenosquamoso entrambe le componenti ghiandolare e squamosa sono maligne.

Nei carcinomi invasivi la prognosi e la sopravvivenza sono strettamente correlate allo stadio.

stadio		sopravvivenza
Stadio 0	Carcinoma in situ (CIN III)	100%
Stadio I	Carcinoma invasivo confinato alla cervice	85-90%
IA	Invasione preclinica con infiltrazione < 5 mm (microinvasivo)	
IB	Infiltrazione > 5 mm	
Stadio II	Carcinoma esteso oltre la cervice ma che non interessa la parete pelvica o che è esteso ai 2/3 superiori della vagina	75%
IIA	Invasione fino ai 2/3 superiori della vagina	
IIB	Evidenza di invasione dei parametri* fino ai 2/3 mediali	
Stadio III	Carcinoma esteso alla parete pelvica (all'plorazione rettale non c'è spazio interposto tra il tumore e la parete) o esteso al terzo inferiore della vagina	35%
IIIA	Infiltrazione fino al 1/3 inferiore della vagina	
IIIB	Estensione alla parete pelvica e/o idronefrosi	
Stadio IV	Carcinoma esteso alla pelvi o con infiltrazione della mucosa vescicale o rettale	10-15%
IVA	Propagazione del tumore agli organi adiacenti	
IVB	Metastasi a distanza	

* parametrio = legamento fibro-adiposo in cui sono presenti linfonodi e l'incrocio dell'arteria uterina con l'uretere.

L'infiltrazione del parametrio può comportare l'ostruzione ureterale con conseguenze fino all'insufficienza renale.

Clinica

La neoplasia può essere del tutto asintomatica negli stadi iniziali mentre la sintomatologia appare in modo marcato negli stadi avanzati.

Il sintomo più frequente e caratteristico è rappresentato dalle perdite ematiche intermestruali intermittenti (**metrorragia**) in assenza di dolore.

Frequentemente nelle fasi iniziali la perdita ematica può verificarsi in occasione di rapporti sessuali o di irrigazioni vaginali, in seguito aminzione, defecazione o a visita ginecologica.

Con l'estendersi della patologia le perdite ematiche diventano più frequenti e marcate fino a diventare subcontinue.

Spesso è presente una leucoxantorrea maledorante.

Sintomo generalmente tardivo, tipico degli stadi avanzati della patologia è il **dolore pelvico**, generalmente unilaterale irradiato alla regione sacrale, al fianco ed alla coscia, per interessamento degli ureteri, della parete pelvica e del nervo sciatico.

Diagnosi

Il carcinoma preinvasivo non può essere diagnosticato con la sola visita ginecologica poiché non presenta aspetti macroscopici tipici.

Nella fase preclinica può esservi come unico segno lo sfaldamento delle cellule atipiche della mucosa cervicale che viene rilevato dal **PAP test**.

L'importanza diagnostica del PAP-test (esame citologico sullo striscio) è legata alla lenta progressione delle lesioni e al fatto che in corso di trasformazione neoplastica le cellule perdono la coesione e tendono più facilmente a sfaldarsi e in questo modo possono facilmente essere prelevate.

Il PAP-test consiste nel prelievo delle cellule che si sfaldano dal collo uterino le quali possono essere prelevate con apposita spatolina dal fornice vaginale posteriore (**citologia vaginale**), dall'esocervice (**citologia esocervicale**) e dal canale cervicale (**citologia endocervicale**), strisciate su in vetrino, fissate, colorate ed osservate al microscopio.

Il prelievo deve essere fatto nel **periodo ovulatorio** in quanto grazie alla maggiore fluidità del muco è più facile raccogliere le cellule colonnari dell'endocervice.

Le possibili risposte del PAP-test sono:

reperto di normalità

reperto infiammatorio

displasia: presenza di cellule atipiche, in rapporto al grado di atipia e all'alterazione dell'architettura epiteliale ci sono 3 livelli di gravità (**displasia lieve, moderata e grave**)

presenza di cellule francamente maligne

Il PAP-test è raccomandato come esame di screening annuale, non è un esame diagnostico ma è un mezzo di selezione capace di individuare le donne sospette di essere portatrici di un tumore del collo dell'utero.

3 nuove tecniche hanno permesso di aumentare la sensibilità del PAP-test:

sistema dello striscio sottile

sistema PAP-net e sistema auto-PAP che sono delle tecniche computerizzate

Recentemente è stata introdotta la **speculosopia** che è una indagine visiva che permette di evidenziare aree aceto-bianche per mezzo della **speculite** che è una capsula plastica flessibile contenente 2 sostanze chimiche separate che poste a contatto emettono una luce fredda.

In caso di positività del PAP-test o esame dubbio o in caso di positività della speculosopia va fatta la colposcopia.

Le tecniche di ricerca dell'**HPV-DNA** possono essere utilizzate per ridurre i casi da sottoporre a colposcopia che viene riservata solo ai casi positivi.

L'esame colposcopico comprende sia l'esame diretto che dopo acido acetico e test di Shiller.

L'acido acetico determina la scomparsa del muco cervicale e permette una migliore visione dei dettagli morfologici.

La CIN ha un **aspetto a mosaico o puntiforme** della vascolarizzazione che dopo l'applicazione di **acido acetico** appare sotto forma di chiazze biancastre.

Importante è anche in corso di colposcopia il **test di Shiller** che consiste in una colorazione con ioduro iodurato che colora il glicogeno che è presente soltanto nelle cellule mature e non in quelle neoplastiche che non captano lo iodio (**iodio-negativo**).

Il test di Shiller serve oltre che per riconoscere le cellule atipiche anche per riconoscere i limiti netti di una lesione ed a studiarne il grado di maturità.

L'esame colposcopico è fondamentale nella valutazione di:

PAP-test anormale

cervicite sospetta anche in presenza di PAP-test normale

Follow-up delle pazienti trattate per CIN

Inoltre permette di localizzare le lesioni ed effettuare una **biopsia mirata**, identificare l'estensione vaginale delle CIN, selezionare il trattamento delle CIN, porre diagnosi di cervicite, identificare falsi positivi citologici, valutare strisci anormali in gravidanza.

Possibili risposte colposcopiche:

Aspetti normali tipici: mucosa originale, ectopia, zona di riepitelizzazione tipica, mucosa atrofica

Aspetti patologici non correlati con caratteri di malignità: cervicite, polipi e papillomi, endometriosi, distrofie, virosi

Aspetti patologici compatibili con processi neoplastici (necessarie ulteriori indagini diagnostiche): zona di riepitelizzazione atipica, zona di trasformazione atipica, vascolarizzazione non caratteristica, immagini carcinomatose

Reperto colposcopico insoddisfacente (giunzione squamo-cellulare non visibile)

Per la conferma istologica va fatto il **prelievo bioptico** che conferma i rilievi citologici e valuta la profondità della penetrazione.

Lo studio di imaging ha 2 scopi: valutare l'estensione e le dimensioni di T e valutare l'esistenza di metastasi linfonodali.

L'esplorazione combinata retto-vaginale permette di valutare lo stato dei parametri e delle pareti pelviche rilevando eventuali rigidità, retrazioni, nodularità che possono indicare una infiltrazione neoplastica.

L'ecografia transvaginale è in grado di evidenziare lesioni di dimensioni superiori a 1 cm e di definire l'infiltrazione di vagina e retto.

La TC consente di fare una stadiazione locoregionale valutando anche l'interessamento di pelvi, vescica e retto.

Per i tumori molto limitati (stadio 0 o IB) possono essere del tutto sufficienti un Rx torace ed urografia, l'incidenza di metastasi linfonodali infatti è molto bassa.

Per i tumori di maggiori dimensioni vi è il problema di valutare la eventuale presenza di metastasi linfonodali:

- se la paziente deve essere sottoposta a chirurgia il dato diagnostico linfonodale risulterà dall'esame istologico del materiale ottenuto dalla linfadenectomia
- se la paziente deve essere trattata con radioterapia radicale lo studio dello stato linfonodale ha lo scopo di far formulare la classe N dalla quale dipende la modulazione della radioterapia

Per i tumori localmente avanzati (classe T2A o maggiori) lo studio diagnostico comporta:

- Rx torace in 2 proiezioni
- RM addomino-pelvica (valuta accuratamente se c'è invasione dei parametri) completata con uro-RM (valuta le condizioni dell'apparato urinario, necessarie soprattutto in vista di un intervento chirurgico)

Lo studio post-operatorio ha lo scopo di consentire la valutazione del risultato e delle sequele della terapia.

Test di screening

Gli obiettivi dello screening per il cervicocarcinoma sono la riduzione della morte e delle complicanze dovute alla patologia.

Per essere attuabile uno screening deve essere di semplice applicazione, poco costoso e utilizzabile in un ampio numero di persone.

Possibili test di screening sono rappresentati da: pap-test, colposcopia, speculoscopia, cervicografia, pap-net e auto-pap, diagnosi molecolare dell'HPV-DNA (PCR, southernblot, dot-blot, ibridizzazione su filtro in situ, ibridizzazione in situ, ibrid capture).

Terapia

Nelle forme di **CIN I** vengono considerate lesioni a basso rischio, ci si limita al **follow-up**.

Le in caso di **CIN II o III** vengono considerate lesioni ad alto rischio, si procede al trattamento della lesione con **crioterapia** o **laserterapia**.

La terapia può essere **escissionale** (escissione della zona di trasformazione con ansa diatermica) o **conservativa (ablattiva)** che consiste nella distruzione sotto controllo colposcopico solo dell'area atipica eventualmente residua dopo la biopsia mirata.

Lesioni cervicali che coinvolgono 3-4 quadranti necessitano di un trattamento escissionale mentre piccole lesioni (< 2.5 cm) rispondono bene al trattamento ablattivo così come a quello escissionale indipendentemente dal grado.

Il rischio di cervicocarcinoma è 5 volte maggiore nelle pazienti sottoposte a terapia conservativa per lesioni ad alto grado, pertanto è importante il follow-up a lungo termine.

Possibili terapie conservative sono:

Vaporizzazione: viene fatta in caso di indagine istologica non effettuabile, con diagnosi certa per concordanza degli altri mezzi diagnostici

Conizzazione laser-CO2

Viene fatta con visualizzazione colposcopica della lesione.

Vantaggi: comporta una minima perdita ematica, ridotto tempo di ospedalizzazione (24-48 ore), assenza di stenosi cervicale, visualizzazione post-operatoria della GSC (spot periferici delimitanti la lesione escocervicale).

Inoltre è stato dimostrato che utilizzo di **β-carotene** determina regressione del CIN II e del CIN III nel 60% dei casi.

Il carcinoma in stadio **IA** è una forma **microinvasiva** ma ancora preclinica che va trattata con chirurgia radicale non demolitiva cioè con intervento di **isterectomia semplice**.

Negli stadi successivi il carcinoma è invasivo.

Lo stadio **IB e IIA** richiedono un intervento chirurgico radicale demolitivo cioè una **isteroannessetomia bilaterale** (asportazione dell'utero degli annessi e del 1/3 superiore della vagina) e **linfadenectomia pelvica**.

Fattori di rischio di recidiva dopo l'intervento sono:

Margini chirurgici infiltrati

Linfonodi positivi

Infiltrazione parametricale

Pregressa infezione da HPV

Invasione dello spazio linfoghiandolare

Profondità (dimensioni maggiori di quelle attese)

Tipo istologico e grado di differenziazione

Metastasi linfonodali pelviche

In realtà si è visto che la sopravvivenza dei pazienti trattati con radioterapia è analoga a quelli non trattati, mentre aumenta con la combinazione di **radio-chemioterapia** soprattutto nei pazienti con metastasi linfonodali (N+), la radioterapia viene fatta sulla pelvi con dosi di 50 Gy.

Si è visto inoltre che pazienti con assenza di metastasi linfonodali (N-) ma con altri fattori di rischio associati trae maggiore giovamento dalla **chemioterapia**.

In alcune istituzioni si preferisce trattare questo gruppo di pazienti con sola radioterapia, senza intervenire chirurgicamente.

È stato dimostrato infatti che la **radioterapia adeguata (radioterapia esterna + brachiterapia endocavitaria)** offre risultati analoghi in termini di sopravvivenza libera da malattia e percentuali di guarigione.

Con una radioterapia adeguata aumentano i tassi di sopravvivenza.

La radioterapia esterna precede sempre la brachiterapia per creare una situazione anatomica migliore per poi poter applicare la brachiterapia.

L'evoluzione tecnologica della radioterapia consente di utilizzare dei sistemi computerizzati di irradiazione.

Per individuare i campi di irradiazione si usano immagini TC o RM che vengono poi rielaborate al computer individuando quanto è la radiazione assorbita dal tumore e dagli organi da rispettare (ricostruzione digitale di immagini ed isodosi).

La brachiterapia consiste nell'introduzione in una cavità naturale di preparati radioattivi che irradiano dall'interno.

Si usa un **applicatore personalizzato** (di dimensioni adeguate alla vagina della paziente) o **universale** che viene introdotto in vagina collegato con altri collettori a loro volta collegati con un proiettore che emana i preparati radioattivi (tecnica remote-loading).

In passato invece il preparato radioattivo veniva immesso direttamente.

Le dosi sono massime al centro e si riducono in periferia al contrario dell'irradiazione esterna.

In questo modo gli organi di rispetto (retto e vagina) hanno una minore irradiazione.

Si può fare un trattamento con dosi più alte e minore durata o con dosi più basse e maggiore durata che danno risultati sovrapponibili.

Il carcinoma della cervice uterina in stadio **IIB, IIIA e IIIB** non è più operabile: la radioterapia diventa il principale strumento terapeutico.

Il protocollo di trattamento più diffuso prevede una prima fase di **radioterapia dall'esterno** diretta nella regione pelvica +/- lombo-aortica con acceleratore lineare ad alta energia fino alla dose di 50 Gy.

A distanza di 2 settimane si fa seguire un sovradosaggio di 20-25 Gy mediante **brachiterapia endocavitaria** che consiste nell'applicare a contatto con i forni vaginali ed il canale cervicale un apparecchio personalizzato modernamente caricato con tecnica remote-loading con 3 sonde di Cs.

Quando la malattia è giunta allo stadio **IV** il trattamento ha per lo più un significato **palliativo** e si avvale della chemioterapia e della radioterapia.

La chemioterapia neoadiuvante associata alla radioterapia non provoca un aumento della sopravvivenza rispetto alla sola radioterapia, infatti la chemioterapia riduce il volume tumorale ma il residuo tumorale risulta resistente alla radioterapia (per cui in alcuni casi si usa la chemioterapia neoadiuvante in associazione alla chirurgia).

La **chemio-radioterapia concomitante** invece ha un effetto sinergico ed è quindi la prima scelta.

La radioterapia è utilizzata a scopo sintomatico ad esempio per frenare il sanguinamento vaginale.

In casi molto selezionati, cioè pazienti con malattia avanzata ma confinata allo scavo pelvico (stadio **IVA**) ed assenza di comorbidità si può tentare un intervento chirurgico radicale di **exenteratio pelvica** che include l'asportazione della vescica e/o del retto.

Esso è gravato da una elevata invalidità e mortalità perioperatoria, in caso di successo è possibile una buona sopravvivenza libera da malattia.

Condilomi

Sono lesioni causate dall'infezione da **HPV ceppi 6-11** a livello dei genitali e si trasmettono per via sessuale. Rappresentano l'infezione pre via sessuale più frequente.

La massima prevalenza si ha tra i 20-30 anni.

Sono detti anche verruche anogenitali, possono essere unici o più spesso **multipli**.

Sono **vegetazioni** molto allungate, digitate (**creste di gallo**) e molli con superficie verrucosa e di colore rosa salmone, a volte biancastro.

Sono facilmente sanguinabili per la ricca vascolarizzazione.

Possono essere di 3 tipi:

Acuminato

Si localizzano prevalentemente nel prepuzio o nel solco balano prepuziale nel maschio, mentre nella donna si ritrovano nella parte posteriore del vestibolo vaginale e nelle piccole labbra.

Piano

Endofitico

Sono più frequenti nella portio uterina.

Una localizzazione in sede perianale non è indicativa di rapporti sessuali di tipo anale ed è un'evenienza abbastanza frequente.

La vegetazione essendo molle per compressione allargarsi ed appiattirsi perciò può essere definita erroneamente condiloma piano ma in realtà è **appiattito**.

Se l'infezione compare in gravidanza può essere trasmessa al neonato durante il parto, la quale si manifesta con una **papillomatosi laringea**.

Lo sviluppo di queste patologie è favorito dalla gravidanza e dai difetti dell'immunità, e si associano spesso ad altre malattie trasmissione sessuale.

Normalmente hanno un andamento intermittente con periodi di recidiva e di remissione.

I condilomi ad eccezione dei pazienti immunodepressi regrediscono spontaneamente e non sono lesioni precancerose cioè non vanno incontro a trasformazione maligna.

Ai **sierotipi 16, 18, 31, 33, 51** invece, non si associano i condilomi ma, con lo stesso meccanismo genetico, l'epitelio subisce una trasformazione maligna e si possono evidenziare inizialmente delle neoplasie intraepiteliali cervicali, e poi il **carcinoma invasivo della cervice**.

Anatomia patologica

Sono escrescenze papillari sessili o peduncolate, di dimensioni variabili da 1 mm a diversi mm, caratterizzate da strutture arborescenti con diverse diramazioni fatte da un asse portante connettivale rivestito da un epitelio ispessito pluristratificato, iperplastico e acantotico che spesso mostra **ipercheratosi**.

Sono presenti particolari cellule dette **coilociti** derivate dall'effetto citolitico del virus (coilocitosi = rigonfiamento della cellula con spostamento del nucleo alla base e vacuolizzazione perinucleare).

Clinica

In genere le lesioni sono asintomatiche ma tendono a **superinfettarsi** manifestandosi quindi con la sintomatologia dell'infezione secondaria.

diagnosi

I condilomi appiattiti essendo di piccole dimensioni possono essere evidenziati con l'applicazione di **acido acetico 5%** che sbianca le lesioni e gli conferisce il tipico aspetto a **mosaico o puntato**.

La diagnosi di certezza viene fatta tramite **biopsia**.

Tramite analisi del DNA può essere precisato il tipo di HPV responsabile della lesione.

<https://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

Occorre sempre accertarsi che le lesioni non siano estese anche alla mucosa vaginale e cervicale, per cui fondamentale è l'esecuzione del **PAP-test**.

Terapia

La terapia che si associa ad una maggiore percentuale di successo è la terapia con **laser-CO2** eseguita in anestesia locale che determina la formazione di una modesta cicatrice.

In alternativa si può utilizzare la terapia medica con soluzione allo 0.5% di podofillina o acido tricloroacetico o INF α (poiché si ritiene che la progressione delle lesioni sia collegata ad un deficit immunitario).

PATOLOGIA DELL'UTERO

Endometriosi

È una condizione caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale (ghiandole o stroma) in sedi ectopiche al di fuori dell'utero.

Si distinguono una endometriosi interna o adenomiosi in cui il tessuto endometriale si trova nel contesto del miometrio ed una endometriosi esterna in cui è presente in varie sedi.

ENDOMETRIOSI ESTERNA

Interessa quasi esclusivamente donne in età fertile con picco tra i **30-40 anni**.

La prevalenza nella popolazione femminile in età fertile è di circa il **2.5-3-3%**.

Nelle donne sterili la prevalenza dell'endometriosi è molto più elevata.

Le sedi più frequentemente interessate sono:

- ovaia
- salpingi
- legamenti uterini
- cavo di Douglas

setto retto-vaginale
peritoneo pelvico
cicatrici laparotomiche

possono essere interessate anche: ombelico, vagina, vulva, appendice, vescica, retto, sigma.

eziopatogenesi

La patogenesi può essere spiegata con 3 teorie:

teoria del trasporto retrogrado tubarico

Gruppi di cellule endometriali sfaldate al momento della mestruazione e refluite attraverso le tube in cavità addominale sarebbero in grado di impiantarsi nel peritoneo dando origine ad isole endometrioidiche.

Questa ipotesi è avvalorata dal fatto che le sedi di maggior frequenza della patologia sono le tube, le ovaie e lo scavo del Douglas, ossia quelle più facilmente raggiungibili da parte delle cellule refluite.

Questo fenomeno tuttavia sarebbe molto frequente il che contrasta con la bassa incidenza della patologia.

teoria metaplasica

Le cellule mesoteliali del peritoneo di origine celomatica andrebbero incontro per cause ignote ad un fenomeno di metaplasma trasformandosi in cellule endometriali.

Questa ipotesi spiegherebbe l'eccezionale formazione di endometriosi nella vescica e nella prostata di soggetti di sesso maschile.

teoria della disseminazione per via linfatica ed ematica (attraverso le vene pelviche)

è l'ipotesi più accreditata per spiegare tutte le localizzazioni al di fuori della cavità peritoneale non raggiungibili per trasporto retrogrado.

teoria dell'impianto iatrogeno

è stata dimostrata la possibilità di impianto di endometrio su cicatrici chirurgiche dopo taglio cesario o interventi isterotomici o in sede di cicatrici episiotomiche.

Sembra accertata anche la possibilità di disseminazione chirurgica in caso di rottura di un endometrioma con fuoriuscita del suo contenuto in corso di chirurgia laparotomica o laparoscopica.

teoria dell'alterazione immunitaria endoperitoneale

Le cellule endometriali refluite in cavità addominale al momento della mestruazione sono normalmente riconosciute come estranee dal sistema immunitario e pertanto eliminate.

Un'alterazione di questo meccanismo determinata da una predisposizione genetica, consentirebbe ad alcune cellule di sopravvivere e moltiplicarsi.

Anatomia patologica

Le aree di endometriosi sono costituite da cellule del tutto simili a quelle endometriali che formano ghiandole circondate da stroma ben vascolarizzato.

Tali cellule conservano la proprietà di rispondere agli ormoni ovarici assumendo aspetti proliferativi, secretivi e quindi andando incontro a sfaldamento emorragico.

Ciò comporta un sanguinamento periodico con la formazione di nodulazioni bluastre o giallo-brune sulla superficie sierosa.

Quando il processo è diffuso si verifica l'organizzazione dei focolai emorragici con conseguente formazione di **aderenze** peritoneali e stenosi viscerali: aderenze nei tessuti periovarici e peritubarici e intorno ad altre strutture pelviche fino all'obliterazione dello scavo di Douglas.

Si verifica inoltre progressiva atrofia dell'epitelio, con fibrosi e sono presenti macrofagi carichi di emosiderina.

La diagnosi a questo stadio è difficile e si basa sul riscontro di ghiandole endometriali, stroma citogeno e emosiderina.

In caso di localizzazione a livello ovarico o talvolta nei legamenti utero-sacrali, le emorragie possono dar luogo alla formazione di una raccolta cistica a contenuto denso brunastro costituito da emosiderina detta **cisti endometriale o endometrioma**.

Clinica

I sintomi più frequentemente associati ad endometriosi sono:

dismenorrea

è generalmente secondaria e frequentemente si accentua alla fine della mestruazione (**dismenorrea tardiva**).

Di solito è resistente alle terapie antidolorifiche convenzionali.

È causata dall'irritazione peritoneale conseguente allo stillicidio ematico.

Dolori pelvici intermestruali

Sono più frequentemente periovulatori o premenstruali.

Possono essere collegati sia all'irritazione peritoneale cronica sia alla presenza di una sindrome aderenziale.

In caso di rottura di un endometrioma il dolore pelvico può essere molto intenso ed associarsi ad un quadro clinico di **addome acuto**.

Dispareunia

Si accentua in fase premenstruale.

Determinata da aderenze pelviche che dislocano le ovaie in corrispondenza del fornice vaginale o da irritazione cronica del peritoneo.

Sterilità

L'endometriosi è molto frequente nelle donne sterili e il 30-40% delle pazienti con endometriosi non riesce a concepire.

Secondo alcuni la sterilità sarebbe un fattore predisponente all'endometriosi.

L'endometriosi di grado medio-severo è in grado di impedire il concepimento alterando i rapporti anatomici tra ovaio e salpinge (aderenze) o danneggiando l'ovaio o determinando impedimento meccanico al concepimento.

Nell'endometriosi lieve e minima invece il rapporto di causalità non è chiaro, probabilmente l'infiammazione a livello peritoneale scatena un processo autoimmunitario nei confronti dei gameti o dell'embrione (**sterilità di origine immunologica**).

Nelle donne con endometriosi vi è un' aumentata frequenza di gravidanza ectopica tubarica e ovarica.

Localizzazioni dell'endometriosi in sedi particolari possono determinare sintomi particolari quali ematuria, disuria, tenesmo vescicale o rettorragie ricorrenti.

Diagnosi

L'ispezione della parete addominale e del perineo talvolta può evidenziare la presenza di endometriosi in sede di cicatrici laparotomiche o episiotomiche.

Alla palpazione addominale si può evidenziare la presenza di un **endometrioma** ovarico quando questo sia di dimensioni rilevanti.

All'esplorazione vaginale l'endometrioma appare come una tumefazione annessiale generalmente poco mobile e dolente.

In caso di endometriosi del Douglas è spesso possibile riscontrare l'ispessimento e la retrazione dei legamenti utero-sacrali talvolta con retroversione dell'utero e dolenzia ai tentativi di mobilitazione.

Anche l'esplorazione rettale può mettere in evidenza una spiccata dolorabilità del setto retto-vaginale e dei legamenti utero-sacrali.

L'esame con lo speculum può evidenziare aree di endometriosi a livello vaginale o cervicale che si presentano come zone bluastre più o meno rilevate.

La **colposcopia** permette di eseguire biopsie mirate per la diagnosi istologica.

L'**ecografia transvaginale** è molto utile soprattutto quando sono presenti cisti endometrioidiche e ne consente l'aspirazione se il contenuto è liquido.

L'ecografia richiede comunque la conferma laparoscopica.

La **laparoscopia** consente la diagnosi definitiva tramite la **biopsia**.

Il periodo più indicato è quello **premenstruale** in cui le aree sono congeste e quindi più evidenti.

In caso di sterilità può essere utile il prelievo di liquido peritoneale con dosaggio del CA 125 e ricerca delle cellule endometriali.

Si può fare anche una valutazione dell'attività macrofagica peritoneale e della tossicità in vitro del fluido peritoneale nei confronti dei gameti maschili.

La laparoscopia consente inoltre anche la stadiazione dell'endometriosi.

Importante per la diagnosi è anche il **dosaggio plasmatico del CA 125** che è una proteina antigenica presente sulla superficie degli epitelii di origine celomatica e mulleriniana (peritoneo, pleura, pericardio, endocervice, endometrio, endosalpige).

Questa proteina viene prodotta dalle cellule endocervicali ed in parte viene riversata in circolo.

Il dosaggio non è molto importante per la diagnosi a causa della bassa sensibilità mentre può risultare utile nel monitoraggio della terapia delle forme gravi.

Il dosaggio del CA 125 nel liquido cistico consente la diagnosi differenziale nei confronti delle cisti emorragiche del corpo luteo.

Terapia

Nelle forme minime di endometriosi è consigliabile l'attesa di 6-12 mesi poiché si può verificare una regressione spontanea.

La terapia medica si avvale di diversi farmaci:

Danazolo

Per via sistemica o topica.

Possiede una azione antigonadotropa, antiestrogenica, antiprogesteronica e parzialmente antiandrogenica e sembra anche in grado di esercitare un effetto immunosoppressivo.

Induce **amenorrea** e determina tossicità epatica.

Analoghi del GnRH

Dotati di azione antigonadotropa e ovariostatica induce ipoestrogenismo che determina effetti collaterali quali disturbi vasomotori, secchezza vaginale, cefalea e con minore frequenza insonnia e depressione.

Gestrinone

Farmaco ad azione antiestrogenica, antiprogesteronica e debolmente antiandrogenica.

Estroprogestinici

In caso di controindicazione ai precedenti farmaci si usano associazioni estroprogestiniche a basso dosaggio con clima prevalentemente progestinico.

Progestinici

FANS

In caso di controindicazione all'uso di farmaci ormonali.

La terapia chirurgica può essere eseguita sia per via laparotomica che per via laparoscopica.

La **laparoscopia** permette di effettuare lisi di aderenze, cauterizzazione di piccoli focolai, escissione di lesioni superficiali e aspirazione di raccolte cistiche.

L'intervento per via laparoscopica in caso di endometrioma è possibile se la massa non supera i 4-5 cm.

La terapia chirurgica per **via laparotomica** viene effettuato in caso di aderenze estese ineliminabili per via laparoscopica, endometriomi di grosse dimensioni o dolore pelvico incoercibile.

Nelle pazienti che desiderano avere figli il trattamento è **conservativo** e si basa su lisi di aderenze, exeresi degli endometriomi e asportazione o coagulazione di tutti i focolai di endometriosi visibili.

Nelle pazienti che non desiderano avere figli la terapia chirurgica può essere anche **demolitiva** con isterectomia con eventuale annessectomia.

adenomiosi

è una condizione caratterizzata dalla presenza di piccoli nidi di stroma endometriale con o senza ghiandole a livello del miometrio, talvolta organizzate a formare un vero e proprio nodulo detto adenomioma.

È una malattia molto frequente che ha una prevalenza del **25-30%** e la cui diagnosi è spesso incidentale.

Colpisce soprattutto donne tra i **40-50 anni**.

L'eziopatogenesi è sconosciuta, interventi diagnostici o terapeutici endouterini sembrerebbero favorirne l'insorgenza.

Come nell'endometriosi queste aree di endometrio vanno incontro alle modificazioni del ciclo uterino determinando **menorragia, dismenorrea e dispareunia**.

La terapia è la stessa dell'endometriosi esterna.

In caso di dolore cronico non responsivo ai farmaci o di menorragie recidivanti data l'età delle pazienti affette è indicata l'isterectomia.

Sanguinamenti uterini anomali

Rappresentano uno dei più frequenti problemi ginecologici.

Sono perdite ematiche anomale dalla cavità uterina che si possono manifestare sotto forma di:

menorragia = sanguinamento mestruale più lungo

metrorragie = sanguinamento intermestruale o nella postmenopausa

menometrorragia = sanguinamento che inizia come mestruazione ma si prolunga nel periodo intermestruale

spotting = piccole perdite ematiche del tutto irregolari che possono manifestarsi in qualunque fase del ciclo mestruale

le cause di questi sanguinamenti possono essere di natura organica o disfunzionale.

Sanguinamenti uterini anomali disfunzionali

Rappresentano il 20-30% delle cause di menometrorragia.

Non sono legate a gravidanza, patologie organiche genitali o pelviche, malattie sistemiche.

Possono colpire qualsiasi età, ma sono più frequenti nei periodi della vita in cui si verificano importanti trasformazioni a carico dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e cioè l'adolescenza ed il climaterio.

Sono legate a **disfunzioni ormonali** che determinano anche alterazioni di periodicità, durata e quantità del sanguinamento (irregolarità mestruali).

Il sanguinamento in genere precede le altre manifestazioni.

Le principali cause sono:

nell'adolescente: ciclo anovulatorio da alterazioni ipotalamo-ipofisarie

nel postmenopausa: ciclo anovulatorio da deficit della funzione ovarica (estrogeni non controbilanciati da progesterone)

in età feconda: fase luteinica inadeguata e desquamazione irregolare ciclo anovulatorio

In caso di mancata ovulazione non si verifica la formazione del corpo luteo e di conseguenza non si ha produzione di progesterone ma persistenza della secrezione di estrogeni da parte del follicolo.

Si verifica invece una **eccessiva e prolungata stimolazione estrogenica** che determina **iperplasia endometriale** che va incontro ad una notevole crescita non sostenuta da un adeguato sviluppo dello stroma.

Solo quando il follicolo regredisce si verifica calo degli estrogeni con necrosi dell'endotelio (lievemente ipertrofico) che dà luogo ad una **metrorragia** variabile come tempo e quantità.

Quando i livelli di estrogeni diventano molto imponenti si potranno avere periodi prolungati di amenorrea seguiti da metrorragie talvolta imponenti.

Nel ciclo normale si verifica un ritmico vasospasmo e rilasciamento sincrono delle arteriole spirali (che determina un sanguinamento autolimitante) e la desquamazione sincrona dell'endometrio.

Nel ciclo anovulatorio viceversa si verifica un aritmico vasospasmo e rilasciamento ed un anomalo sviluppo di arteriole e venule che si presentano dilatate, ispessite e con trombi intraluminali.

Si ha inoltre una desquamazione asincrona ed incompleta che coinvolge porzioni a caso dell'endometrio.

Il reperto istologico è caratterizzato da tessuto molto frammentato, **ghiandole di tipo proliferativo persistente** (che non sono diventate di tipo secretivo) affollate e frammentate.

L'affollamento delle ghiandole non è dovuto all'iperplasia (al contrario di quanto si verifica nell'iperplasia endometriale) ma alla **necrosi dello stroma**.

Le cellule presentano un nucleo regolare (a differenza delle forme atipiche) e citoplasma con granuli scuri per fagocitosi delle cellule necrotiche.

Arteriole e venule sono dilatate ed ispessite e presentano spesso trombi di fibrina al loro interno.

Inadeguata fase luteinica

È una condizione caratterizzata da una **insufficiente produzione di progesterone** da parte del corpo luteo o una alterazione dei recettori endometriali per il progesterone (**anomala recettività endometriale**).

L'ovulazione quindi è normale, la fase proliferativa è normale mentre si ha un **deficit della fase secretiva**.

Clinicamente si presenta sotto forma di **metrorragie** non cospicue e rappresenta una causa rara di infertilità.

La biopsia endometriale, effettuata nel periodo postovulatorio (20° giorno) mostra un endometrio con aspetti secretivi solo iniziali rispetto a quanto ci si aspetterebbe rispetto alla data.

Il reperto istologico è caratterizzato da dissociazione granulo-stromale, dissincronia e maturazione irregolare. Caratteristicamente **stroma e ghiandole sono discordanti nel loro sviluppo**: le ghiandole sono di tipo secretivo ma tortuose e lo stroma non è reattivo, senza edema e predecidualizzazione.

Desquamazione irregolare o irregular shedding

È una condizione caratterizzata dalla **persistenza del corpo luteo** con produzione continua di progesterone.

Clinicamente si manifesta come **menorragia**.

La diagnosi va fatta tramite biopsia al 5° giorno dall'inizio del sanguinamento.

Istologicamente sono presenti sia ghiandole secretive che proliferative, lo stroma è denso e compatto e presenta focale trasformazione predeciduale (incremento della cellularità dello stroma, presenza di infiltrato PMN ed edema).

Sanguinamenti uterini anomali da cause organiche

Nelle donne in età compresa tra i 20-40 anni le cause più frequenti sono:

Leiomiomi soprattutto sottomucosi a causa dell'ulcerazione

Polipi endometriali che rispondono alle stimolazioni ormonali e possono insorgere dall'endometrio iperplasico

Adenomiosi diffusa

In epoca adolescenziale

Tumori funzionanti dell'apparato genitale che determinano produzione di estrogeni con conseguente iperplasia endometriale

e nel climaterio:

Carcinoma dell'endometrio e della cervice

Iperplasia endometriale

Quando il sanguinamento uterino è intenso la probabilità che riconosca una causa organica è elevata.

Diagnosi

Anamnesi

È importante l'esclusione della gravidanza che è una causa molto comune di sanguinamento uterino anomalo (**gravidanza ectopica, aborto**), l'assunzione di farmaci (contraccettivi orali) l'utilizzazione di IUD, la presenza di malattie della coagulazione, malattie endocrine, renali ed epatiche (che possono determinare anomalie ormonali).

Esame clinico ginecologico

L'esplorazione vaginale permette di evidenziare eventuali lesioni.

Esami di laboratorio:

Dosaggi ormonali mirati a valutare la presenza o meno di ovulazione (dosaggio del **progesterone** nella fase luteinica media, dosaggio dell'**LH** sulle urine)

Test di gravidanza

Studio della crasi ematica e della coagulazione

Test di funzionalità epatica

Pap-test

Ecografia transvaginale che permette una migliore valutazione dell'endometrio per valutare la risposta al progesterone

Isteroscopia che permette di valutare la presenza di lesioni organiche

Biopsia endometriale che permette di valutare la risposta dell'endometrio agli stimoli ormonali

Terapia

La terapia delle forme organiche è eziologica, quella delle funzionali è ormonale.

Iperplasia endometriale

Per iperplasia endometriale si intende una crescita anomala di endometrio proliferativo che può mostrare gradi variabili di atipia.

È una patologia funzionale caratterizzata dall'esagerazione della fase proliferativa, causata da una eccessiva o prolungata stimolazione estrogenica (**iperestrogenismo**).

Si può osservare a qualunque età ma è più frequente in **postmenopausa** e nelle donne che hanno assunto estrogeni a scopo di terapia sostitutiva non controbilanciati da progestinici.

Le alterazioni ghiandolari presenti inoltre possono portare all'insorgenza di un adenocarcinoma endometriale.

Le cause sono:

cicli anovulatori (caratteristici del periodo premenopausale e dell'adolescenza) in cui si verifica persistenza della produzione di estrogeni da parte del follicolo non controbilanciata dalla produzione di progesterone da parte del corpo luteo

sindrome dell'ovaio policistico in cui si verifica anovularietà e aumento della conversione extraghiandolare di androgeni in estrogeni

tumori ovarici a cellule della granulosa funzionanti che producono un eccesso di estrogeni

iperplasia della corticale

terapia estrogenica sostitutiva non controbilanciata da progestinici

iperestrogenismo relativo in postmenopausa dovuto all'eccessiva aromatizzazione di androgeni in estrogeni in particolare a livello del tessuto adiposo nelle donne obese

Questi fattori sono implicati anche nella genesi del carcinoma endometriale.

Oltre agli estrogeni endogeni sono molto importanti gli estrogeni somministrati nella terapia sostitutiva senza bilanciamento progestinico, l'aggiunta di progesterone con modalità appropriate, annulla quasi completamente il rischio dovuto agli estrogeni di carcinoma endometriale.

Anatomia patologica

Macroscopicamente si verifica un ispessimento della mucosa mentre istologicamente si possono avere 3 gradi di iperplasia:

iperplasia semplice o cistica: dilatazione ghiandolare con formazione di cisti (ectasia cistica), l'epitelio ghiandolare è normale, lo stroma è denso e ben rappresentato, l'evoluzione è generalmente verso l'atrofia cistica, raramente verso il carcinoma

iperplasia complessa (iperplasia adenomatosa senza atipie): da incremento del numero e delle dimensioni delle ghiandole endometriali che appaiono di forma irregolare e frastagliate con proiezioni nello stroma, l'epitelio appare pluristratificato ma le cellule non presentano atipie, la progressione verso l'adenocarcinoma è del 5%

iperplasia atipica (iperplasia adenomatosa con atipie): irregolarità strutturali e ramificazioni delle ghiandole, forte riduzione dello stroma, stratificazione dell'epitelio, perdita di polarità e gravi atipie cellulari, la **progressione verso l'adenocarcinoma è del 23%**, le forme più severe sono praticamente indistinguibili dall'adenocarcinoma tranne per il fatto che sono presenti sottili sepimenti di stroma

L'iperplasia adenomatosa non sempre evolve verso il carcinoma in situ e l'evoluzione è comunque lenta: circa 10 anni per l'iperplasia senza atipie e circa 4 anni per quella con atipie.

L'interessamento può essere diffuso o focale, ma la diagnosi dipende dall'aspetto istologico e non dal volume tissutale.

clinica

Il sintomo tipico dell'iperplasia endometriale è la **metrorragia** irregolare ed occasionale, causata dalla caduta dei livelli di estrogeni.

Talvolta sono presenti crampi addominali causati dall'accumulo di sangue nella cavità uterina.

È importante indagare attentamente la presenza di una metrorragia nella donna in postmenopausa, a mano a mano che l'età aumenta la probabilità che la perdita ematica sia causata da un carcinoma endometriale è maggiore.

diagnosi

Importante per la diagnosi è l'anamnesi e la valutazione dello **striscio cervico-vaginale**.

L'**ecografia** non è una indagine attendibile in quanto è in grado di evidenziare soltanto l'aumento di spessore dell'endometrio ma può essere utilizzata come esame preliminare in grado di selezionare pazienti da sottoporre ad ulteriori e più accurate indagini.

Infatti in postmenopausa l'endometrio a causa dell'ipoestrogenismo va incontro ad atrofia, il riscontro di uno **spessore endometriale maggiore di 5 mm** è invece indicativo di una iperplasia endometriale.

La diagnosi di certezza viene fatta tramite la **biopsia endometriale** in corso di isteroscopia o in alternativa l'esame citologico ottenuto tramite tecniche di aspirazione, abrasione o lavaggio della cavità uterina che ha una minore sensibilità.

Terapia

Nelle forme senza atipie viene fatta terapia medica tramite l'utilizzo di **progestinici** che hanno un effetto antimitotico e emostatico diretto tramite l'azione androgenica.

Può essere utilizzato anche il **ciproterone acetato** un antiandrogeno la cui azione si basa sulla riduzione della produzione di androgeni che quindi vengono trasformati in minor misura in estrogeni o il **danazolo** che inibisce la funzione ipotalamo-ipofisaria e la steroidogenesi ovarica.

In alternativa alla terapia medica si può effettuare la **laserterapia** in corso di isteroscopia che elimina lo strato basale endometriale in modo da inibire la possibilità di rigenerazione endometriale.

È necessario eseguire controlli ogni 6 mesi-1 anno.

Nelle forme con atipia è indicata l'**isterectomia** o l'ablazione endometriale (**laserterapia**), se la donna vuole mantenere la fertilità si può fare terapia medica ma è necessario un attento e frequente monitoraggio della cavità uterina.

Tumori uterini

Possono originare da:

ghiandole endometriali: polipi endometriali e carcinoma endometriale

stroma citogeno: sarcoma stromale

mesoderma Mulleriano che si differenzia sia in senso ghiandolare che stromale: tumori misti Mulleriani

miometrio: leiomioma, leiomiosarcoma

polipi endometriali

Sono costituiti da estroflessioni della mucosa endometriale che protrudono nella cavità uterina.

Possono essere singoli o multipli, sessili o peduncolati.

Sono più frequenti tra i **30-50 anni**.

Istologicamente si distinguono 2 tipi:

originati da endometrio funzionante che subisce le stesse modificazioni dell'endometrio adiacente

originati da iperplasia endometriale soprattutto di tipo cistico ma anche adenomatoso (che risentono dello stimolo proliferativo estrogenico ma non rispondono al progesterone)

i polipi adenomatosi possono andare incontro a **trasformazione carcinomatosa**.

è stata osservata la formazione di piccoli polipi anche in seguito alla somministrazione di tamoxifene in seguito a carcinoma della mammella.

clinica

La presenza di un polipo di grandi dimensioni può determinare mestruazione abbondante (**menorragia**) o si può verificare ulcerazione del polipo con conseguente **metrorragia**.

diagnosi

La diagnosi viene fatta tramite **ecografia transvaginale** o **isterosalpingografia** (difetto di riempimento) o **isteroscopia**.

terapia

La terapia consiste nell'asportazione del polipo tramite isteroscopia o raschiamento della cavità uterina seguito da esame istologico per escludere la presenza di un carcinoma.

In caso di polipo adenomatoso con atipie nelle donne in età postmenopausale è indicata l'isterectomia profilattica mentre nelle donne in età feconda l'asporazione seguita da follow-up tramite isteroscopia.

Leiomioma

Sono i tumori più comuni nella donna e vengono chiamati impropriamente anche **fibromi** mentre derivano dalle cellule muscolari lisce del miometrio.

Rappresenta il tumore solido pelvico più frequente.

L'incidenza è del 4-25% ma è sicuramente sottostimata in quanto in casistiche autoptiche l'incidenza è del 50%.

È un tumore tipico dell'età feconda con picco di incidenza intorno ai **35-50 anni**.

Sono tumori **estrogeno dipendenti** tanto che nella menopausa vanno incontro a regressione mentre in gravidanza può aumentare di dimensioni.

Spesso infatti si associano ad iperplasia endometriale.

Anatomia patologica

La localizzazione più frequente è a livello del corpo uterino.

Macroscopicamente il leiomioma è costituito da una massa grigio-biancastra solida ben delimitata con crescita espansiva e compressione del tessuto circostante con formazione di una pseudocapsula.

Al taglio ha un aspetto fascicolato dovuto alla presenza di cellule muscolari miometriali allungate frammiste a fibre collagene.

I leiomiomi sono spesso multipli e possono avere sviluppo:

intramurale nel miometrio

sottomucoso verso l'interno (sessile o peduncolato)

sottosieroso verso l'esterno (sessile o peduncolato)

infralegamentario che origina dall'istmo e si sviluppa tra le due lamine peritoneali del legamento largo

possono essere peduncolati o contrarre aderenze con gli organi circostanti da cui traggono nutrimento ematico, distaccandosi dall'utero e diventando indipendenti (**leiomioma parassita**).

Nei tumori voluminosi vi possono anche essere aree di necrosi e calcificazione.

Una forma particolare è il **leiomioma bizzarro** che presenta cellule di forma strana atipiche e viene differenziato dal leiomiosarcoma grazie al basso numero di mitosi.

Un'altra variante molto rara è il **leiomioma metastatizzante** che pur essendo benigno è in grado di metastatizzare grazie alla sua estensione lungo i vasi sanguigni.

In postmenopausa in leiomiomi vanno incontro a regressione con ialinizzazione cioè sostituzione del connettivo con materiale ialino (**leiomiomi ialini**).

Si può avere anche degenerazione cistica, grassa o calcifica.

Il rischio di degenerazione in leiomiosarcoma è basso (0.2-0.5%).

Clinica

Nella maggior parte dei casi il leiomioma è **asintomatico** e rappresenta un reperto occasionale durante una visita ginecologica eseguita per altri motivi.

La sintomatologia se presente è strettamente legata al numero, alle dimensioni ed alla sede del tumore.

L'alterazione più frequente è rappresentata dall'incremento delle **perdite ematiche mestruali** (ipermenorrea, **menorragia**, menometrorragia) soprattutto in caso di leiomiomi intramurali a causa dell'incapacità del miometrio di contrarsi alla fine della mestruazione.

Solo raramente possono essere presenti perdite ematiche intermestruali (**metrorragia**) causate dall'ulcerazione di leiomiomi sottomucosi.

Le emorragie recidivanti possono determinare anemia sideropenica.

La sintomatologia emorragica in genere si esaurisce con la menopausa.

Il **dolore pelvico** è un sintomo frequente ma in genere dipende da una patologia associata (MIP, endometriosi) raramente da complicazioni a carico del tumore (infezione, torsione, necrosi).

Può essere presente anche **dismenorrea** dovuta ad anomalie della contrattilità miometriale.

Il leiomioma può determinare se di grandi dimensioni **tumefazione addominale** e ascite per torsione sul proprio peduncolo.

Possono essere presenti sintomi da compressione dell'apparato urinario (pollachiuria raramente ritenzione urinaria) o intestinale (stipsi, subocclusione).

Il leiomioma è associato ad aumentato rischio di **aborto e infertilità** (ostruzione del canale cervicale o degli osti tubarici, alterazioni stremali o vascolari che ostacolano l'annidamento).

Complicanze acute sono rappresentate da:

infiltrazione emorragica e necrosi per sproporzione tra la crescita tumorale e l'apporto vascolare
infezione

torsione del peduncolo che si manifesta con dolore pelvico acuto con reazione peritoneale fino al quadro dell'addome acuto

Inoltre il fibroma può essere responsabile di parto pretermine, placenta previa, distacco intempestivo di placenta e anomalie del parto o del secondamento.

diagnosi

è importante la palpazione addominale e l'esplorazione rettale e vaginale bimanuale che mettono in evidenza un aumento di dimensioni irregolare dell'utero con presenza di una tumefazione di consistenza dura, mobile e non dolorabile.

L'**ecografia** è in grado di documentare con precisione sede e dimensioni del tumore.

L'**isteroscopia** consente la valutazione diretta della cavità uterina ed esclude la presenza di eventuale patologia endometriale associata (polipi o iperplasia endometriale).

L'**iterosalpingografia** evidenzia i fibromi sottomucosi, distorsioni della cavità uterina ed eventuali occlusioni tubariche.

Terapia

Se il tumore è asintomatico può non essere necessaria alcuna terapia ma solo il controllo ecografico.

La terapia medica si basa sull'uso di **progestinici** che sono in grado di controllare le menometrorragie o in alternativa su danazolo o antagonisti del GnRH che determinano inibizione della funzionalità ovarica con conseguente ipoestrogenismo con transitoria riduzione delle dimensioni del tumore.

Nelle donne che non desiderano avere gravidanze in caso di leiomioma sintomatico o di grandi dimensioni è indicata l'**isterectomia**.

In caso di donne fertili che desiderano avere gravidanze si può fare un intervento conservativo di **miomectomia** che consiste nell'asportazione del tumore conservando l'utero.

Carcinoma endometriale

È il tumore invasivo più frequente del tratto genitale femminile e rappresenta circa il 7% di tutti i tumori invasivi delle donne.

Un tempo era molto più raro del carcinoma della cervice ma oggi le moderne tecniche di diagnosi ed eradicazione del CIN e contemporaneamente l'incremento di incidenza del carcinoma endometriale in donne più giovani hanno invertito il rapporto.

È possibile una diagnosi precoce ed una cura tempestiva di questa neoplasia poiché questa insorge soprattutto nel **periodo postmenopausa** e si manifesta con menometrorragie.

Il picco di incidenza è tra i **55-65 anni**.

L'incidenza è in aumento a causa dell'aumento della vita media, dell'impossibilità di una adeguata prevenzione, di una maggiore diffusione di sostanze iatrogene che possono giocare un ruolo eziopatogenetico (ex. ormonoterapia con **tamoxifene**).

In base alla diversa eziopatogenesi è possibile suddividere il carcinoma endometriale in 2 forme:

adenocarcinoma endometriale che si sviluppa dall'**iperplasia endometriale** in seguito ad **iperestrogenismo**, è la forma più comune, è ben differenziato e quindi legato ad una prognosi migliore, fattori di rischio sono:

obesità poiché nelle donne in postmenopausa si verifica una elevata sintesi di estrogeni nel tessuto adiposo a partire da precursori androgeni prodotti nella corticale del surrene e nell'ovaio
pubertà precoce e menopausa tardiva (aumento del periodo fertile)

diabete

intolleranza al glucosio

ipertensione

cicli anovulatori o infertilità

nulliparità

menopausa tardiva

tumori estrogeno-secerenti

contraccettivi orali con metodica sequenziale sproporzionata in senso estrogenico, mentre è stato dimostrato che i contraccettivi orali di tipo combinato riducono il rischio di carcinoma endometriale
terapia sostitutiva in postmenopausa con estrogeni non associati a progestinici (la terapia con estrogeni si associa invece ad un rischio invariato)

alto livello di espressione dell'oncogene FMJ

epatopatia con deficit del catabolismo degli estrogeni

sindrome di Lynch caratterizzata da una maggiore frequenza di carcinomi del colon-retto e dell'endometrio
il denominatore comune di questi fattori di rischio è infatti l'elevata produzione di estrogeni che essendo dotati di una azione di stimolo alla proliferazione cellulare sull'endometrio potrebbero funzionare da fattore promuovente la trasformazione neoplastica.

carcinoma sieroso papillare, è la forma meno comune, colpisce l'età avanzata, è scarsamente differenziato e quindi ha una prognosi peggiore e non è legato a fattori di rischio conosciuti

Macroscopicamente si può presentare in forma circoscritta come una lesione polipoide o ulcerata o come forma diffusa che tende ad infiltrare il miometrio.

Il carcinoma uterino insorge per lo più a livello del fondo e della parete posteriore del corpo uterino.

La diffusione avviene:

per contiguità alle strutture periuterine: lateralmente il miometrio e gli **annessi uterini**, verso il basso il **canale cervicale** e quindi l'**esocervice**, verso l'alto il **peritoneo**, successivamente si ha coinvolgimento della **vescica** e del **retto**

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

per via linfatica (conseguenza dell'invasione del terzo medio del miometrio che è sede della rete linfatica uterina): **linfonodi pelvici** (paracervicali, parametriali, iliaci esterni ed interni, comuni) e **lomboaortici**, talvolta più tardivamente i linfonodi inguinali superficiali mediante i linfatici del legamento rotondo per via ematica a polmoni, fegato, ossa, encefalo

il carcinoma sieroso papillifero a causa della sua elevata invasività e aggressività tende ad avere una ampia diffusione peritoneale anche in presenza di un tumore primitivo superficiale.

L'adenocarcinoma è fragile e ben vascolarizzato e pertanto tende a determinare perdite ematiche.

Microscopicamente è possibile differenziare un gruppo eterogeneo di sottotipi che differiscono per le potenzialità differenziate dell'epitelio Mulleriano e che sono correlati ad un differente grado di aggressività:

adenocarcinoma
endometrioide
villo ghiandolare
secernente
a cellule ciliate

adenocarcinoma (la componente neoplastica è solo quella ghiandolare)

carcinoma adenosquamoso (sia la componente ghiandolare che quella squamosa sono trasformate)
mucinoso

altri carcinomi
sieroso

a cellule chiare

sieroso papillifero è relativamente raro, simile al carcinoma sieroso dell'ovaio, ha tendenza come questo a diffondere sulla superficie peritoneale, ha prognosi molto severa

Il grado di differenziazione dell'adenocarcinoma dipende dalla formazione di strutture ghiandolari e dalla presenza o meno di una componente solida:

G1 adenocarcinoma ben differenziato

G2 adenocarcinoma differenziato con componente solida

G3 carcinoma indifferenziato a crescita solida

il carcinoma endometrioide è ben differenziato caratterizzato da strutture ghiandolari ravvicinate con assenza di stroma.

Parametri istopatologici di significato prognostico sono:

tipo istologico

grado di differenziazione (il carcinoma sieroso papillifero e a cellule chiare hanno il comportamento biologico corrispondente al G3 indipendentemente dal grado di differenziazione)

estensione

invasione vascolare e linfatica

presenza di iperplasia dell'endometrio circostante

parametri non istopatologici:

presenza di recettori ormonali

indici proliferativi

espressione di oncogeni

espressione di proteine

stadiazione

<i>Stadio I</i>	Carcinoma confinato al corpo dell'utero	Sopravvivenza 90%
Ia	Limitato all'endometrio	30-50%
Ib	Invasione del miometrio < 1/2	20%
Ic	Invasione del miometrio > 1/2	< 20%
<i>Stadio II</i>	Carcinoma che interessa il corpo e la cervice	
Ia	Interessamento delle pseudoghiandole cervicali	
Ib	Coinvolgimento dello stroma	
<i>Stadio III</i>	Carcinoma esteso ai tessuti periuterini ma non oltre la pelvi	
IIIa	Invasione della sierosa e/o annessi uterini e/o citologia peritoneale	
IIIb	Metastasi vaginali	

IIIc	Metastasi alla pelvi o ai linfonodi pelvici e/o paraortici	
Stadio IV	Carcinoma esteso oltre la pelvi o che infiltra la vescica o il retto	
IVa	Invasione di vescica, retto, sigma, intestino tenue	
IVb	Diffusione ad organi distanti compresi i linfonodi inguinali	

clinica

Clinicamente il carcinoma endometriale può essere asintomatico o manifestarsi con **menometrorragie** e leucorrea.

La menometrorragia può essere sostenuta anche da polipi uterini ma va sempre sospettato il carcinoma uterino soprattutto in presenza di fattori di rischio.

Il sanguinamento inizialmente lieve ed occasionale successivamente tende a diventare più frequente ed abbondante.

La **leucoxantorrea** è causata a fenomeni di congestione o a necrosi del tumore.

Il **dolore** non è un sintomo caratteristico di questa patologia sebbene una modesta sintomatologia dolorosa di tipo crampiforme possa accompagnare le perdite ematiche.

Quando il dolore è presente esso è sintomo di un piometra o un ematometra o di una estesa diffusione neoplastica.

diagnosi

La possibilità di diagnosi tramite il PAP-test dipende dall'istotipo infatti più il carcinoma è indifferenziato e più si ha perdita della coesività cellulare con conseguente tendenza alla desquamazione.

In ogni caso il PAP-test non è proponibile come esame di creening al contrario del carcinoma della cervice uterina per la sua bassa sensibilità.

L'ecografia transvaginale è molto importante per selezionare le donne a rischio, in quanto è in grado di stabilire la presenza di iperplasia endometriale (spessore dell'endometrio > 5 mm).

Nelle donne a rischio asintomatiche (obese, diabetiche, con iperestrogenismo) si può prelevare il materiale cellulare o istologico della cavità uterina tramite aspirazione o abrasione.

In caso di menometrorragia va fatto il prelievo istologico tramite **raschiamento** della cavità uterina o **biopsia endometriale in corso di isteroscopia**.

L'ecografia transaddominale o transvaginale consente l'individuazione della lesione.

La **RM pelvica** è in grado di valutare in modo preciso il grado di invasione del miometrio.

All'isterosalpingografia il carcinoma endometriale può determinare difetti di riempimento della cavità uterina, ma non è un esame consigliabile per il rischio di disseminazione di cellule neoplastiche nel peritoneo o nella cervice.

La stadiazione viene fatta con:

Rx torace per le metastasi polmonari

TC addomino-pelvica per il coinvolgimento linfonodale e epatico
uro-RM

terapia

L'approccio terapeutico è differenziato in base a diversi parametri: stadio di malattia, istotipo, grading, età, condizioni generali del paziente, presenza-assenza i recettori per il progesterone nelle cellule endometriali.

Nello **stadio I** il trattamento più appropriato consiste in un intervento chirurgico di **isteroannessectomia bilaterale** con asportazione del terzo superiore della vagina e **linfadenectomia selettiva** locoregionale.

Nelle forme **G3**, data la maggiore aggressività del tumore, è richiesto un completamento della terapia con **radioterapia esterna** della pelvi mediante acceleratore lineare produttore fotoni di energia > 10 MV con dose di 50 Gy.

In alternativa si può fare una radioterapia adiuvante con **brachiterapia endocavitaria** capace soprattutto di ridurre il rischio di recidiva vaginale.

Nello stadio II va fatto isteroannessectomia bilaterale con linfadenectomia locoregionale seguita da radioterapia adiuvante sulla pelvi.

In pazienti in stadio I e II inoperabili può essere effettuata **esclusivamente la radioterapia**: prima **radioterapia esterna** sullo scavo pelvico con acceleratore lineare fino a raggiungere la dose di 45-50 Gy seguita a distanza di un paio di settimane da sovradosaggio di 25 Gy mediante **brachiterapia**

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

endocavitaria (utilizzando un apparecchio personalizzato caricato con tecnica remote-loading con 3 sonde di Cs).

Nei successivi stadi di malattia non c'è più indicazione alla chirurgia.

Nello **stadio III** viene fatta **radioterapia esterna** in regione pelvica e paraaortica (rischio elevato di metastasi ai linfonodi lomboaortici) seguita da **brachiterapia endocavitaria** ed **ormonoterapia** con progestinici (medrossiprogesterone acetato, MAP).

Nello **stadio IVa** vengono fatti cicli di **chemioterapia** associata all'**ormonoterapia**, intervallati da **radioterapia** sulla pelvi con un intento che può essere ancora curativo.

Nello **stadio IVb** trattandosi di malattia disseminata il trattamento è solo sintomatico-palliativo: **radioterapia** sui linfonodi inguinali, metastasi ossee che determinano dolore, compressione midollare etc.

Tumori Mulleriani misti

Rappresentano il 5% dei tumori uterini.

Sono più frequenti nella postmenopausa (età media 65 anni).

Sono adenocarcinomi in cui si verifica anche differenziazione in senso mesenchimale maligno.

Sono infatti costituiti da 2 componenti:

ghiandolare

mesenchimale o sarcomatosa che può differenziare in:

tessuti extrauterini come muscolo, cartilagine ed osso (**forma eterologa**)

tessuti uterini cioè lo stroma citogeno o il muscolo liscio (**forma omologa**)

entrambe le componenti derivano dalla cellula Mulleriana infatti lo stroma è citocheratina +.

I tumori mulleriani misti insorgono dopo la menopausa e spesso sono preceduti da **radioterapia pelvica**.

Macroscopicamente si presentano come voluminose masse polipoidi che talvolta protrudono dall'ostio cervicale.

Sono friabili e possono andare incontro a sanguinamento determinando **menometrorragie**.

La prognosi dipende oltre dallo stadio anche dal grado di differenziazione della componente adenocarcinomatosa (prognosi peggiore: sieroso papillare).

Queste neoplasie tendono ad essere aggressive ed a diffondere precocemente ai linfonodi regionali ed agli organi adiacenti.

Sono frequenti anche le metastasi per via ematica soprattutto a fegato e polmoni.

Questi tumori sono altamente maligni e la sopravvivenza a 5 anni è del 25-30%.

La sintomatologia è caratterizzata da perdite ematiche, dolore, aumento di volume dell'utero e presenza di massa addominale.

Leiomiomasarcoma

Colpiscono soprattutto donne in postmenopausa (età media 55 anni).

Sono tumori che insorgono dal miometrio o dallo stroma endoteliale in caso di metaplasia muscolare.

Possono essere sia infiltranti che polipoidi.

La distinzione con il leiomioma si basa sull'indice mitotico e la presenza di atipie citologiche.

I leiomiomasarcoma possono insorgere sia prima che dopo la menopausa ed hanno una elevata tendenza alla recidiva, tendono a metastatizzare per via ematica a polmone fegato ed ossa e danno disseminazione endoperitoneale.

Il leiomiomasarcoma per la sua frequente localizzazione intramurale si associa ad una sintomatologia analoga a quella dei sarcomi ma tardiva.

Tumori dello stroma endometriale citogeno

Colpiscono soprattutto donne in postmenopausa (età media 65 anni).

Possono essere suddivisi in 3 gruppi:

nodulo stromale benigno: aggregato di cellule stromali ben delimitato che si trova nel miometrio (analogo ad adenometriosi)

sarcoma stromale di basso grado o miosi stromale endolinfatica: proliferazione dello stroma endometriale ben differenziato che si insinua tra i fasci di miometrio con tendenza a penetrare nei linfatici e a dare disseminazione linfoematogena

sarcoma stromale ad alto grado: neoplasia maligna dello stroma endometriale che infiltra il miometrio ed ha capacità metastatizzante, mostra un ampio spettro di atipie, sopravvivenza a 5 anni del 50%

La sintomatologia è caratterizzata da **perdite ematiche, dolore**, aumento di volume dell'utero e presenza di **massa addominale**.

PATOLOGIA DELLA TUBA

Sono costituite da:

- salpingiti
- cisti tubariche
- tumori
- endometriosi
- gravidanza ectopica

Salpingiti

Le infiammazioni della tuba sono in genere di natura infettiva, le principali sono:

- salpingite suppurativa in corso di MIP
- salpingite tubercolare** che è causa di infertilità

cisti paratubariche

sono piccole cisti traslucide contenenti liquido limpido sieroso.

Quelle di dimensioni maggiori si trovano in prossimità della fimbria o nel legamento largo e vengono chiamate **idantidi di Morgagni**.

Tumori delle tube

I tumori primitivi tubarici sono estremamente rari.

Tra quelli benigni il **tumore adenomatoide** è un mesotelioma che insorge nel mesosalpinge o nella sottosierosa.

L'**adenocarcinoma tubarico** è di tipo papillifero e presenta differenziazione sierosa.

La diagnosi differenziale con i tumori metastatici ovarici o endometriali si basa sulla presenza di lesioni displastiche sulla mucosa tubarica.

Da aggiungere:

- controllo della fertilità
- dolore pelvico cronico
- neoplasie di origine trofoblastica

<http://www.hackmed.org>

hackmed@hackmed.org

www.unidocs.it

www.unidocs.it

www.



www.unidocs.it

www.unidocs.it



www.unidocs.it

www.unidocs.it



www.unidocs.it

www.unidocs.it

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari