

ANATOMIA TOPOGRAFICA DELLA PELVI

Il perineo ha una forma di losanga, e comprende:

- **Il diaframma pelvico** (piano perineale profondo)
- **Il trigono urogenitale** (piano perineale medio)
- **Il piano superficiale del perineo**

IL DIAFRAMMA PELVICO (PIANO PERINEALE PROFONDO)

Consiste essenzialmente nel **muscolo elevatore dell'ano** che ha tre fasci:

- **puborettale**,
- **pubococcigeo**
- **ileococcigeo** e posteriormente a quest'ultimo la cavità pelvica è chiusa dall'ischio-coccigeo

La parete posteriore del bacino è costituita dal **sacro con i legamenti sacro-coccigei**

La cavità pelvica è chiusa lateralmente dal **muscolo piriforme** che separa il grande **forame ischiatico** in **forame sovrapiroforame e forame infra/sottopiriforme**

TRIGONO URO-GENITALE O DIAFRAMMA URO-GENITALE (PIANO PERINEALE MEDIO)

Si compone di un muscolo a forma di quadrilatero che è il **muscolo trasverso profondo del perineo** teso con fibre arciformi tra le due branche ischio-pubiche e al centro il **muscolo uretrovaginale** che circonda con fasci circolari uretra e vagina

È ricoperto dalla **fascia perineale media**

PIANO MUSCOLARE SUPERFICIALE DEL PERINEO

Si trova immediatamente al di sotto della cute ed è un piano molto importante dal punto di vista ostetrico e ginecologico

È ricoperta dalla **fascia perineale superficiale**

I muscoli principali del piano superficiale sono:

- un piccolo muscolo esile chiamato **muscolo trasverso superficiale del perineo** che dal rafe tendineo si porta verso la tuberosità ischiatica,
- **il muscolo ischiocavernoso** che circonda la branca ischiopubica e dividendosi in due rami finisce per circondare il clitoride
- **il muscolo bulbo-cavernoso** che origina anch'esso dal rafe tendineo

LOGGIA BULBO-CAVERNOSA

Il **muscolo trasverso profondo (trigono uro-genitale)** è il tetto della **loggia bulbo-clitoridea** il cui pavimento è rappresentato dal **piano muscolare superficiale del perineo** ricoperto dal sottocute. In questa loggia bulbo-clitoridea ritroviamo le strutture fondamentali della vulva (**muscolatura superficiale, ghiandola del Bartolino, bulbo del vestibolo**), ovvero tutte quelle strutture che vengono asportate in caso di carcinoma invasivo della vulva.

La loggia bulbo-clitoridea si trova tra la **fascia superficiale perineale e quella profonda**

BULBO DEL VESTIBOLO

Al di sotto del muscolo bulbo-cavernoso troviamo due strutture importanti: il **bulbo del vestibolo** e il **clitoride**

bulbo del vestibolo è una **struttura cavernosa** che si slarga e poi si assottiglia anteriormente per fondersi con la controlaterale tra uretra e clitoride a formare un'**arcata vascolare**, ovvero una zona vascolare che sanguina moltissimo negli interventi di **vulvectomia radicale**

GHIANDOLA DEL BARTOLINO

Al di sopra e dietro al bulbo vestibolare si trova la **ghiandola del Bartolino** (o Bartolini) che è la struttura secretoria principale della vulva, è palpabile con due dita nella parte inferiore del grande labbro vulvare.

Tra la ghiandola del Bartolino al di sotto del muscolo bulbocavernoso e il vestibolo si trova un tessuto di circa 1 cm in cui decorrono vasi di deflusso che provengono dal bulbo vestibolare stesso e se incisi sanguinano moltissimo. In questo punto sbocca anche il **dotto della ghiandola del Bartolino**

La cisti della ghiandola del Bartolino è una patologia abbastanza comune nella donna, ma il termine in realtà è improprio perché la cisti origina dal dotto e non dalla ghiandola! È il dotto che va incontro ad un restringimento per processi ad esempio di natura infiammatoria (oppure perché si ha un'ostruzione per solidificazione del muco secreto) per cui si genera una dilatazione a monte e il dotto avendo pareti molto sottili si dilata determinando la comparsa della cisti. La ghiandola infatti di per sé ha una capsula molto resistente per cui è molto raro che si formi una cisti.

FASCIA OMBELICO-IPOGASTRICA

È una fascia sottoperitoneale che parte dall'ombelico e che si ripiega al di sotto della vescica a formare una piega (**spazio di Retzius**) e poi si estende lateralmente a formare i **legamenti vescico-ipogastrici** che sono le pareti degli **spazi paravescicali**.

CAVO DEL DOUGLAS

Tra utero e retto c'è il cavo di Douglas tappezzato dal **peritoneo** che nella parte più profonda è separato dal fornice posteriore dal piccolissimo **muscolo uterorettale**, per cui quando c'è una qualsiasi emorragia o raccolta di sangue nel peritoneo (emoperitoneo) per gravità si raccoglierà nel punto più declive, ovvero proprio il cavo di Douglas. Un tempo infatti in caso di sospetto di gravidanza extrauterina si faceva la coltura del cavo del Douglas, oggi con l'ecografia e altre tecniche di imaging questa pratica è ormai in disuso.

VASCOLARIZZAZIONE

Gli organi compresi nel bacino sono vascolarizzati dall'**arteria pudenda interna**, uno dei rami terminali dell'**arteria ipogastrica (o iliaca interna)**.

ARTERIA IPOGASTRICA O ILIACA INTERNA

È il principale vaso arterioso della pelvi. Origina come biforcazione terminale dell'arteria iliaca comune, insieme all'arteria iliaca esterna.

Si divide in un tronco anteriore ed in un tronco posteriore:

- **Tronco posteriore:**
 - **A ileo-lombare**
 - **Aa Sacrali laterali**
 - **A glutea superiore**
- **Tronco anteriore:** che si divide in:
 - **Tronco gluteo-pudendo-otturatorio:**
 - **A glutea inferiore**
 - **A otturatoria** che decorre assieme alla vena ed al nervo, costituendo il fascio vascolo-nervoso otturatorio. Il nervo otturatorio è molto importante perché contiene fibre sensitive e motorie e una sua lesione può causare la perdita dell'adduzione della coscia. Esternamente lungo i vasi otturatorii ci sono i linfonodi otturatorii che vengono asportati sistematicamente nella chirurgia di molti tumori ginecologici. La loro asportazione è molto delicata perché si rischiano emorragie importanti, ma soprattutto si rischia la lesione proprio di questo nervo.
 - **A pudenda interna** (ramo terminale, che vascolarizza gli organi del bacino): scende lateralmente fino al grande forame ischiatico, anteriormente al plesso sacrale, che la separa dal sottostante muscolo piriforme. Impegna il grande forame ischiatico e si porta nella regione glutea. Costeggia la superficie esterna del grande gluteo, si porta in avanti e raggiunge il perineo, impegnando il piccolo foro ischiatico (passando attraverso il **canale di Alcock**). Segue la tuberosità ischiatica accolta in uno sdoppiamento della fascia otturatoria, decorrendo medialmente al muscolo otturatorio interno lungo la parete laterale della fossa ischiorettale. Costeggia il ramo ischiopubico e termina dietro al legamento arcuato del pube. Durante il suo decorso stacca:
 - **A emorroidaria media**
 - **A emorroidaria inferiore**
 - **A perineale**

- **A uretrale**
- **A del clitoride** che termina con i rami labiali posteriori
- **Tronco ombelicale:** residuo dell'arteria ombelicale del bambino
 - **A vaginale**
 - **A vescicale superiore**
 - **A uterina** si porta medialmente al di sotto del parametrio e in prossimità dell'utero assume un andamento verticale tortuoso verso l'alto, quando arriva agli angoli tubarici stacca i rami ovarici che anastomizzano con i rami uterini dell'ovarica L'arteria uterina (passa sopra l'uretere) prima di assumere il decorso verticale tortuoso verso l'alto emette un ramo uretere ricorrente, un ramo vescicale inferiore discendente e un ramo cervico-vaginale che raggiunge la parete posteriore della vaginale anastomizzandosi con l'arteria vaginale vera e propria emessa dall'emorroidaria media
 - **A rettale media**

LEGATURA DELL'ARTERIA IPOGASTRICA (IN CORSO DI INTERVENTI DI ISTERECTOMIA)

È importante conoscere la vascolarizzazione perché in interventi di isterectomia **si lega l'arteria ipogastrica** per evitare emorragie o arrestare perdite in atto della pelvi La legatura dell'arteria ipogastrica non comporta ischemia pelvica, questo perché esistono una serie di circoli collaterali che entrano in gioco

La legatura dell'arteria ipogastrica deve avvenire un paio di cm sotto la biforcazione dell'arteria iliaca interna perché in questi 2-25 cm salviamo il tronco anteriore, quindi l'arteria glutea superiore (e quindi la vascolarizzazione della natica), ma anche le arterie ileo-lombari e sacrali laterali che assicurano e garantiscono un circolo collaterale

Un'emorragia in sala operatoria per un'operazione ginecologica può essere molto grave: basti pensare che un utero gravido ha una portata sanguigna così elevata che la donna in caso di emorragia perde 1L di sangue ogni 3 minuti!

Quando facciamo una legatura di questa natura il sangue arriva comunque grazie ai tre circoli anastomotici:

- **Aa sacrali,**
- **Aa emorroidarie**
- in misura minore e molto meno importante quello delle **ileo-lombari**

ARTERIE OVARICHE

Le **arterie ovariche** nascono direttamente **dall'aorta addominale** Si portano nella **pelvi** e dopo aver dato alcuni rami si inosculano a **pieno canale con i rami dell'arteria uterina**: in particolare l'arteria ovarica ha un ramo principale che si inoscula con il ramo ovarico dell'arteria uterina e un ramo secondario che si inoscula con il ramo salpingeo sempre dell'uterina

CLASSIFICAZIONE LINFONODI D'INTERESSE GINECOLOGICO

- **Linfonodi di I livello:** **iliaci esterni** (lungo e sotto l'arteria iliaca esterna) e **iliaci interni** o ipogastrici (lungo l'arteria ipogastrica)
- **Linfonodi di II livello:** **iliaci comuni** (compresi tra la biforcazione aortica e iliaca), linfonodi **presacrali** (generalmente in caso di isterectomia totale per carcinoma del collo dell'utero si associa la linfadenectomia di I e II livello);
- **Linfonodi di III livello:** **lomboaortici** (in realtà hanno molteplici nomi in base alla loro posizione rispetto a vena cava inf e aorta, ad esempio para-aortici/cavali, retro-aortici/cavali, etc), quando si parla di III livello ci riferiamo a quelli collocati tra la biforcazione aortica e l'emergenza dell'arteria mesenterica inferiore;
- **Linfonodi di IV livello:** linfonodi **lomboaortici** compresi tra l'emergenza dell'arteria mesenterica inferiore e l'emergenza dell'arteria renale (in gergo tecnico: ascella renale)

Alcuni esempi pratici:

- Isterectomia radicale per cancro del collo dell'utero: linfadenectomia I e II livello;

- Carcinoma ovarico: per fare stadiazione chirurgica si deve fare linfadenectomia fino al IV livello;
- Linfadenectomia sistematica nell'endometrio: linfadenectomia fino al IV livello (oggi molto meno praticata vista l'introduzione della tecnica del linfonodo sentinella)

FASCIA DI CAMPER

Quando incidiamo il tessuto adiposo sottocutaneo possiamo distinguere uno **strato di grasso superficiale** e uno **di grasso profondo** separati da una fascia molto sottile e non sempre ben identificabile che è la **fascia di Camper**. Questa fascia deve essere rispettata perché nel grasso superficiale abbiamo strutture vascolari, ma non linfonodali, mentre nel grasso profondo è esattamente il contrario. Quindi quando dobbiamo fare linfadenectomia radicale dobbiamo rispettare il grasso superficiale al di sopra della fascia di Camper perché altrimenti vengono demolite delle strutture vascolari con conseguenze necrotiche anche importanti.

LINFONODI INGUINALI

I **linfonodi inguinali** si dividono in due gruppi:

- **linfonodi superficiali** (tra la fascia di Camper* e la fascia lata sottostante), a loro volta suddivisi in:
 - **linfonodi superiori o del tratto obliquo/orizzontale** che decorrono parallelamente al ligamento inguinale
 - **linfonodi del tratto verticale** che si trovano lungo le diramazioni terminali della vena safena prima che questa perfori la fascia cribrosa per andare in profondità nella vena femorale
- **linfonodi profondi** (al di sotto della fascia lata)

La fascia di Camper* è una fascia che suddivide il grasso superficiale (che contiene strutture vascolari) da quello profondo (che contiene strutture linfonodali), è importante perciò, quando si esegue una linfadenectomia radicale rispettare il grasso superficiale al di sopra della fascia di Camper, perché altrimenti vengono demolite delle strutture vascolari con conseguenze necrotiche anche importanti. *il linfonodo di Cloquet dovrebbe trovarsi all'interno della regione del triangolo dello Scarpa, in realtà questo linfonodo non si trova in più del 50% dei casi*

URETERE

È una struttura molto sottile e delicata avvolta nella **tela subserosa dorsalis** (un connettivo sottoperitoneale molto sottile ed estremamente vascolarizzato che riceve vasi da aorta, arterie renali, iliache comuni, etc)

Nella pelvi ha rapporti con tutta la **vascolarizzazione** ed è un problema per i ginecologi perché per fare l'isterectomia si deve legare l'arteria uterina che nel suo ultimo tratto ha uno strettissimo rapporto con l'uretere, per cui si rischia di danneggiarlo!

In caso di donne che hanno già fatto trattamenti fibrotizzanti si richiede all'urologo di inserire a scopo preventivo uno stent pigtail nell'uretere in modo da salvaguardarlo durante l'operazione ginecologica. In caso di lesione dell'uretere si deve chiamare immediatamente l'urologo per riparare il danno, non è così infrequente perché durante l'isterectomia deve essere clampata l'arteria uterina e facilmente ci si può confondere con l'uretere finendo per clamparlo.

Trucchetto per ricordarsi i rapporti tra uretere e vasi: "l'acqua passa sotto i ponti", ovvero l'uretere all'interno del quale scorre l'urina (acqua) passa sotto i vasi (ponti)

SALPINGECTOMIA PROFILATTICA

Nei casi di pazienti con elevato **rischio di cancro ovarico** (10-15% delle donne, nel 85-90% dei casi c'è mutazione di BRCA1 e/o BRCA2) si esegue una **mastectomia bilaterale associata a salpingo-ovariectomia bilaterale**, entrambe come procedure profilattiche.

Ad oggi si è proposto di fare diversamente, ovvero **salpingectomia bilaterale profilattica** a 40 anni (perché l'80% dei tumori ovarici originano dalle tube) e **ovariectomia bilaterale profilattica** a 50 anni in modo da evitare una menopausa precoce e mantenere la possibilità per la donna di incorrere in una gravidanza (naturalmente assistita). Questa procedura è ancora in corso di studio, ad oggi il gold standard resta la salpingo-ovariectomia bilaterale profilattica.

BACINO

Ci sono tre "punti" fondamentali:

- **la spina iliaca antero-superiore (SIAS),**
- **la spina iliaca antero-inferiore (SIAI)**
- **tubercolo pubico**

LIGAMENTO INGUINALE

Dalla SIAS al tubercolo pubico si estende il **ligamento inguinale** che è la base del canale inguinale, medialmente origina il **legamento arcuato di Gimbernat**

Dal ligamento inguinale parte la **banderella ileo-pectinea** che si porta sulla cresta omonima dividendo lo spazio compreso tra il legamento inguinale e le pareti dello scavo pelvico in due compartimenti:

- **Compartimento laterale compreso tra la spina iliaca antero-superiore e la banderella ileopectinea:**
LACUNA MUSCOLORUM: tratto a livello del quale i muscoli escono dal bacino ed entrano nella coscia, c'è inoltre il nervo femorale
- **Compartimento mediale compreso tra la banderella ileopectinea e il legamento di Gimbernat:**
LACUNA VASORUM: porzione in cui ritroviamo i **vasi femorali**, ponendo due dita a livello dell'inguine infatti possiamo sentire la pulsazione dell'arteria femorale

Lateralmente abbiamo il muscolo sartorio, medialmente il muscolo adduttore lungo, inferiormente il muscolo ileo-pectineo; si forma così il cosiddetto **triangolo di scarpa**, molto importante chirurgicamente per la linfoadenectomia

FASCIA LATA

Se togliamo completamente **la cute dalla coscia in senso latero-mediale** vediamo:

- muscolo sartorio,
- medialmente il muscolo lungo adduttore,
- in profondità il muscolo ileo-pectineo

Dall'arteria femorale emergono tre vasi principali:

- **vasi epigastrici superficiali** (che si portano sulla superficie addominale),
- **vasi circonflessi iliaci superficiali** (decorrono parallelamente al legamento inguinale e vanno verso la parete laterale della pelvi)
- **vasi pudendi esterni** (generalmente uno o due, che rappresentano i rami labiali anteriori che si anastomizzano con i rami labiali posteriori dell'arteria perineale superficiale della pudenda interna)

C'è quindi una ricca vascolarizzazione che da una parte evita problemi ischemici, dall'altra crea problemi emorragici durante gli interventi chirurgici (difficile emostasi)

Il muscolo sartorio è ricoperto dalla fascia lata che è una fascia molto densa/spessa, eccetto la porzione centrale che prende il nome di **fascia cribriforme** per il fatto che è una zona bucherellata perché è attraversata dai vasi linfatici e sanguigni superficiali che si portano in profondità

PARAMETRIO – LIGAMENTO DI MACKENRODT E FLEBODOTTO DI AMREICH

Esistono tre parametri, cordoni che passano dal collo uterino:

- **parametrio anteriore**, passa dal collo uterino e si dirige verso il collo vescicale (formando il **pilastro sagittale della vescica o ligamento vescico-uterino**)
- **parametrio laterale** corrisponde al **ligamento di Mackenrodt o ligamento cardinale o flebodotto di Amreich**, ed è alla base del legamento largo dell'utero. Si diparte dai lati della cervice uterina e del fornice vaginale laterale per arrivare alle pareti pelviche (spina ischiatica), ove si inserisce allargandosi. Il parametrio laterale è suddiviso in due porzioni completamente diverse, separate dall'uretere:
 - **Porzione mediale:** struttura composta da muscoli, fibre, nervi e pochi vasi;
 - **Porzione laterale:** ricchissima di vasi. È in continuità anatomico-funzionale con il parametrio anteriore. Superiormente abbiamo l'arteria uterina, inferiormente l'elevatore dell'ano, medialmente si connette al fornice vaginale attraverso il triedro collo-fornice, lateralmente si continua nella pars libera, posteriormente ci sono i gangli simpatici e anteriormente c'è il pilastro sagittale della vescica

In caso di isterectomia radicale si cerca di asportare solo il **parametrio latero-superficiale**, perché nella parte latero-profonda ci sono strutture nervose da preservare per mantenere la continenza urinaria. Il limite di separazione è dato dalla vena uterina profonda*

- **parametrio posteriore** passa dal collo uterino e si dirige verso il retto (formando il **pilastro sagittale del retto**)

[Gli americani successivamente hanno introdotto il termine paracervice al posto di "ligamento di Mackenrodt in cui comunque hanno identificato, e quindi riconosciuto, una porzione mediale fibrosa e una laterale vascolare separate dall'uretere]

ISTERECTOMIA RADICALE NERVE-SPARING*

Le **procedure nerve-sparing** sono volte a salvaguardare l'innervazione autonoma simpatica e parasimpatica durante gli interventi chirurgici in modo da evitare complicazioni post-operatorie (ad esempio l'incontinenza)

Durante l'isterectomia radicale, il plesso nervoso pelvico fornisce l'innervazione autonoma e deve essere possibilmente risparmiato

Al primo posto ovviamente si mette la vita della paziente, per cui la procedura nerve-sparing dipenderà soprattutto dalla stadiazione del tumore: se il tumore sarà molto esteso/avanzato non riusciremo a fare nerve-sparing, in caso contrario invece l'exeresi chirurgica sarà minore permettendo di salvare quindi le fibre nervose

La quantità di parametrio soprattutto quello laterale che viene asportata è indice del grado di radicalità dell'isterectomia

CAVITA' PELVICA

La **cavità pelvica** è divisa in altre cavità:

- **Spazio vescico-uterino**: in corso di operazione viene sezionata la plica vescico-uterina per cui si parla di spazio vescico-genitale;
- **Cavo di Douglas**: delimitato lateralmente dai **pilastri sagittali del retto** (che contengono il muscolo puborettale che si fonde con il controlaterale), **dal retto posteriormente, dal collo dell'utero anteriormente**;
- **Fossa paravescicale**: delimitata lateralmente dalla parete pelvica, posteriormente dal flebodotto di Amreich, medialmente dal collo dell'utero, dal pilastro sagittale della vescica e dalla vescica stessa, superiormente dalla lamina vescico- ipogastrica, posteriormente dall'elevatore dell'ano;
- **Fossa pararettale**: delimitata lateralmente dalla parte posteriore del flebodotto di Amreich, medialmente dal pilastro sagittale del retto

ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-GONADI

- **ipotalamo medio-basale (nucleo supraottico e paraventricolare)** → secrezione pulsatile di **GnRH**
- GnRH → **ipofisi** → LH ed FSH (gonadotropine)
- LH ed FSH → **Gonadi** → secernono estrogeni, progesterone e testosterone
 - Estrogeni, progesterone, testosterone → **Ipotalamo ed ipofisi (feedback negativo sul GnRH)** in maniera tonica (l'inibizione cessa nel momento in cui il corpo luteo va incontro ad atresia)
 - Gli estrogeni → **Ipotalamo ed Ipofisi (feedback positivo su FSH/LH)** in maniera ciclica

EPOCA FETALE

- **Secrezione tonica del GnRH da parte dell'ipotalamo**:
 - Nella prima metà della vita fetale il feedback negativo è immaturo, e ciò permette la produzione di androgeni e la differenziazione sessuale
 - Nella seconda metà della vita fetale, quando matura il SNC, con esso matura anche la **sensibilità al feedback negativo** ed il **GnRH si mantiene a bassi livelli fino alla pubertà: gonadostasi o gonadostat**

EPOCA PUBERALE

- **Secrezione pulsatile del GnRH da parte dell'ipotalamo:**

- Inizia a funzionare in epoca peripuberale sia nel maschio che nella femmina e consente l'avvio della pubertà con secrezioni episodiche ogni 90-120 min
- Stimolazione dell'ipofisi alla produzione di gonadotropine che stimolano le gonadi alla produzione di ormoni sessuali (estrogeni e testosterone) e quindi allo sviluppo dei caratteri sessuali secondari

PUBERTA'

- **sviluppo dell'apparato genitale** e raggiungimento della **fertilità**
- Comparsa di **caratteri sessuali secondari**
- **Massima velocità di crescita**
- **Modificazioni ossee, muscolari e di distribuzione adiposa**

Età media nelle ragazze = 11,4 anni

Età media nei ragazzi = 12 anni

FASI DELLA PUBERTA'

- **Adrenarca** fase di maturazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che porta alla secrezione da parte del surrene di **androgeni**, che al livello ipotalamico sensibilizzano le cellule GnRH secernenti ed eliminano il **gonadostat**. Si ha dunque una secrezione pulsatile di **GnRH** (ogni 90-180 minuti)
- **Gonadarca**: fase di maturazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonade, è preceduto di un paio di anni dall'adrenarca

Nella fase iniziale della pubertà si hanno concentrazioni di $FSH > LH$, mentre fisiologicamente, al 4-5° stadio di Turner, il rapporto **$FSH/LH = 1$** . Questo rapporto è alterato nei quadri patologici di amenorrea centrale ($FSH >$) o PCOS ($LH >$)

CARATTERI SESSUALI SECONDARI

- **Telarca**: sviluppo delle mammelle sotto stimolo estrogenico (primo segno di pubertà)
- **Pubarca**: sviluppo dei peli del pube sotto stimolo androgenico
- **Modificazione dei genitali**

MENARCA

- **Prima mestruazione**, circa due anni dopo i primi segni puberali
- **Età media** di 13,5 anni (variazioni ereditarie, geografiche, nutrizionali, socioeconomiche) (il menarca avviene tanto prima quanto più si è vicini all'Equatore)
- Dopo il menarca c'è un momento in cui i cicli ovulatori non si instaurano subito, alcuni cicli mestruali sono anovulatori: nel 1° anno l'80% dei cicli è anovulatorio, nel 2° il 60% e nel 5° solo il 10%. Tanto più precoce è il menarca, tanto più precoce è l'instaurazione della fertilità, ovvero è minore il tempo tra la prima mestruazione e la comparsa di cicli ovulatori

PUBERTA' PRECOCE

Lo sviluppo anticipato dei caratteri sessuali secondari:

- Nella femmina: prima degli 8 anni
- Nel maschio: prima dei 9 anni

È associata a problemi di comportamento non appropriati per l'età biologica e a una iniziale statura precoce, con successiva saldatura delle cartilagini di coniugazione e bassa statura (sotto il quinto percentile di quanto previsto dal patrimonio genetico)

Può essere:

- **Vera o completa (o GnRH dipendente) isosessuale** dovuta ad una precoce maturazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Le cause possono essere tumori ipotalamici, esposizione a steroidi sessuali, ma per la maggior parte dei casi è idiopatica. Necessaria la valutazione con RM encefalo per escludere lesioni organiche
- **Falsa o incompleta (GnRH indipendente) isosessuale o eterosessuale** dovuta alla produzione periferica tonica di steroidi, principalmente ad opera di tessuti tumorali secernenti. È una produzione irregolare. Gli estrogeni così prodotti possono stimolare gli organi genitali esterni e l'endometrio, che si

accresce in maniera irregolare e che si sfalda nei momenti di caduta della produzione ormonale con una perdita ematica simil-mestruale

- Isosessuale es tumore ovarico a cellule della granulosa (nel 50% dei casi secernente estrogeni)
- Eterosessuale nel tumore di Leyding o del Sertoli che produce il testosterone

CICLO MESTRUALE

• Giorno 0-14

- Ipotalamo (GnRH) → Ipofisi (FSH ed LH) → Ovaio (dove inducono la maturazione del follicolo) (estrogeni) → proliferazione endometriale → gli estrogeni hanno un feedback negativo su GnRH, FSH ed LH
- Prevale l'azione dell'FSH
- Picco estrogenico prima del giorno 14
- **Fase mestruale** (0-7 gg) e **fase proliferativa endometriale** (7-14 gg)

• Giorno 14:

- **Ovulazione** → gli estrogeni hanno un feedback positivo su GnRH, FSH ed LH

• Giorno 15-28:

- Il corpo luteo → estrogeni e progesterone → feedback negativo su GnRH, FSH ed LH, secrezione endometriale e tappo mucoso nella cervice
- Prevale l'azione dell'LH
- Prevale l'azione del progesterone su quella degli estrogeni
- **Fase secretiva endometriale**

CICLO OVARICO

Il **massimo patrimonio follicolare** si ha durante la vita intrauterina (7 milioni di ovuli), al momento della nascita si ha circa un **milione di follicoli** e arrivano alla menopausa solo **400-500 follicoli**

• fase follicolare (o fase proliferativa): (giorni 0-14 gg)

- **Fase Preantrale** (circa 3-5gg) il follicolo primordiale diventa **primario** perché le cellule follicolari, formando strati multipli intorno all'ovocita, si differenziano in **cellule della granulosa** le cellule della granulosa secernono glicoproteine, che formano la zona pellucida

Alcune cellule dello stroma ovarico si differenziano per formare le cellule della teca

Infine, compaiono i recettori per le gonadotropine:

- **LHR** sulle cellule tecali
- **FSHR** sulle cellule della granulosa

- **Fase antrale:** (circa 8-12 gg) I follicoli costituiscono una cavità piena di liquido chiamata **antro**, e si chiamano **follicoli secondari** (normalmente solo 15-20 follicoli entrano in fase antrale per ogni ciclo ovarico Solo un **follicolo (dominante)** viene selezionato per completare il suo sviluppo, mentre gli altri vanno incontro ad atresia Il follicolo dominante è una vera e propria ghiandola endocrina, capace di produrre quantità crescenti di **androgeni** (androstenedione e testosterone), **estrogeni** (soprattutto estradiolo) ed infine, in una fase successiva, **progestinici** la crescita e lo sviluppo follicolare sono promossi sia dall'FSH, sia dagli estrogeni secreti dal follicolo stesso I livelli plasmatici di **FSH diminuiscono gradualmente** durante la fase follicolare (per effetto del crescente aumento degli estrogeni prodotti dal follicolo stesso) Questo tende a provocare la diminuzione della secrezione degli estrogeni La selezione del follicolo dominante dipende dalla sua capacità di produrre livelli adeguati di estrogeni a fronte della caduta dei livelli di FSH

Il follicolo dominante prosegue il suo sviluppo, diventando **maturo** alcune cellule della granulosa vanno a costituire il **cumulo ooforo**, un piccolo cordone di cellule che attacca l'ovocita e la corona radiata (costituita da strati di cellule della granulosa che circondano l'ovocita) alla parete del follicolo, definito ora **follicolo di Graaf**

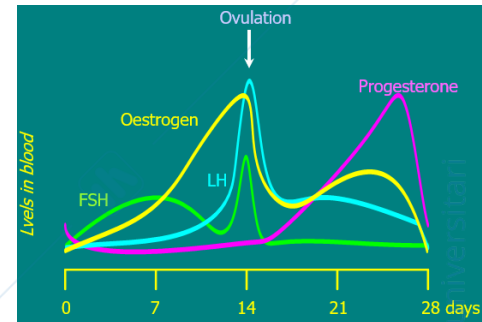
- **Fase della maturazione o della rottura della vescicola germinale (preovulatoria)** (37 ore) con ripartenza della meiosi ed espulsione del primo globulo polare

- si hanno alti livelli nel sangue di FSH ed LH: si osserva un picco pre-ovulatorio nella concentrazione di FSH ed una vera e propria ondata di LH (definito come LH-surge) LH, oltre a stimolare la produzione estrogenica, è in grado di indurre la completa maturazione follicolare (la maturazione degli ogoni avviene nella prima parte della vita intrauterina, poi si arresta alla prima divisione meiotica) il follicolo pre-ovulatorio aumenta considerevolmente il suo volume

- **Fase ovulatoria: (14° giorno):** deiscenza del follicolo ed espulsione dell'ovocita → oocita maturo viene espulso e si porta nelle tube di Falloppio, dove nella porzione distale può essere fecondato dallo spermatozoo

- **fase luteinica (giorni 15-28)**

- **formazione del corpo luteo:** nel follicolo si raccoglie un coagulo di sangue, con penetrazione dei vasi e processo di luteizzazione le cellule della granulosa iniziano ad accumulare **proteine, lipidi e luteina**, pigmento giallastro e la ricca vascolarizzazione permette l'arrivo di **colesterolo** necessario alla sintesi progesterone **Il corpo luteo** è deputato alla produzione di **progesterone**, che ha azione di **blocco sull'ipotalamo** e di riduzione della responsività delle cellule granulari al LH Quest'ultimo meccanismo porta in 2 settimane circa, a meno che non avvenga la fecondazione, alla **deiscenza del corpo luteo**, con **apoptosi e attivazione macrofagica** Se si instaura la gravidanza, si crea precocemente una struttura pretrofoblastica che secreta gonadotropina corionica umana (misurata nei test di gravidanza), con azione LH-simile e mantenimento del corpo luteo, responsabile del controllo endocrino della gravidanza nel primo trimestre Dall'11°-12° settimana il controllo passa alla placenta



ALTRI NEUROTRASMETTITORI ED ORMONI IMPLICATI NELLA MATURAZIONE FOLLICOLARE

- **Kisspeptina**
- **Ormone antimulleriano (AMH):** prodotto durante il periodo fertile fino alla menopausa, ha azione inibitoria in quanto impedisce a un numero eccessivo di follicoli di entrare in fase proliferativa (in caso di un suo deficit l'ovaio andrebbe incontro rapidamente a una totale deplezione follicolare La sua produzione è direttamente proporzionale al patrimonio follicolare È quindi importante il suo dosaggio per la valutazione della riserva follicolare nelle donne che si sottopongono a programmi di procreazione assistita;
- **Inibina e activina:** prodotte dalle cellule della granulosa Hanno azione antitetica; l'inibina insieme agli elevati livelli di estradiolo è importante nella seconda fase del ciclo mestruale per il feedback negativo;
- **CRH:** funzione di inibizione sulla maturazione follicolare e sulla secrezione del GnRH;
- **Endorfine:** funzione di inibizione sulla maturazione follicolare e sulla secrezione del GnRH;
- **Leptina**

CICLO UTERINO

- **Fase mestruale e di recupero:** (0-7gg) subito dopo la mestruazione le cellule stromali e le cellule basali iniziano a proliferare
- **Fase proliferativa:** (8-14gg): gli estrogeni stimolano la proliferazione dell'epitelio ghiandolare L'endometrio aumenta di spessore
- **Fase secretiva:** (15-28 gg): il progesterone ha un'azione antimitogenica L'endometrio non si ispessisce più, ma le ghiandole aumentano di dimensione e volume, diventano tortuose (ghiandole a cavaturacciolo) e con aumento della rete vascolare (vasi serpiginosi) Ciò prepara l'endometrio ad un'eventuale annidamento
- **Fase mestruale:** se non avviene l'annidamento A seguito del calo del progesterone si ha il distacco dell'endometrio funzionale e mestruazione

CICLO DELLA CERVICIE UTERINA

- **Muco E:** in fase estrogenica il muco è estremamente acquoso e trasparente, con glicoproteine parallele e distanziate che favoriscono il passaggio di spermatozoi, soprattutto in prossimità del picco ovulatorio;
- **Muco G:** in fase progesterinica il muco è spesso e denso, con glicoproteine intrecciate e sostanziale ostacolo al passaggio degli spermatozoi

ANOMALIE MESTRUALI

- In presenza del ciclo:
 - **Ipermenorrea/menorragia** abbondanza del ciclo mestruale oltre gli 80mL, per leiomioma sottomucoso, adenomiosi, polipi endometriali;
 - **Ipomenorrea** scarsità del ciclo mestruale, per sinechie intrauterine o anomalie della cervice
 - **Polimenorrea** intervallo tra mestruazioni inferiore a 21 gg
- In assenza del ciclo:
 - **Amenorrea** assenza di mestruazioni per almeno 6 mesi
 - **oligoamenorrea** intervallo tra mestruazioni maggiore di 35 gg o assenza di mestruazioni per meno di 6 mesi

AMENORREA

- assenza di menarca dopo i 15 anni
- assenza di mestruazioni > 6 mesi
- assenza di mestruazioni < 6 mesi: si parla invece di oligoamenorrea

CLASSIFICAZIONE

- **Da cause anatomiche:** per alterazioni dell'apparato genitale esterno o interno (utero, vulva e vagina);
- **Da cause ovariche;**
- **Da cause centrali:** da alterazione ipotalamo-ipofisaria che porta a blocco delle gonadotropine sia per problemi ipofisari che ipotalamici, con alterazioni dei meccanismi di feedback

CLASSIFICAZIONE

- **primaria** mestruazioni assenti all'età di 16 anni Cause:
 - **disgenesia gonadica** (alterazioni cromosomiche) es Sindrome di Turner (X0) associata a deficit staturali e dismorfismi ossei e strutturali molto importanti o sindrome di Morris (XY) con sviluppo di un fenotipo perfettamente femminile per assenza di funzionamento del recettore periferico degli androgeni periferico
 - **ritardo fisiologico della pubertà**
 - **secrezione di GnRH assente**
 - **agenesia dei dotti mulleriani** (con mancanza di tube di falloppio, corpo dell'utero e tratto superiore della vagina, con normale sviluppo puberale)
 - **ostruzione al flusso (criptomenorrea)** frequentemente per impervietà imenale Il sangue si accumula a monte dell'imene accompagnato da dolore addominale crescente, con rischio nel tempo di risalita nel peritoneo e reazione peritoneale
- **secondaria** assenza di mestruazioni > 6 mesi Molto più frequente Cause:
 - **Ipotalamica:**
 - **Funzionale (acquisita)** anoressia nervosa, malnutrizione (infatti, la leptina stimola direttamente e indirettamente tramite la kisspeptina i neuroni GnRH secernenti Esiste un livello di leptina al di sotto del quale scompare la mestruazione), esercizio fisico, stress, (perché il CRH ed il cortisolo bloccano il GnRH, LH e enzimi steroidogenici ovarici)
 - **Da alterato GnRH (congenito):** Sindrome di Kallman, sindrome di Prader-Willi, ipogonadismo ipogonadotropo isolato, resistenza al GnRH (recettore)

- **Da danno anatomico (acquisito):** nella massima parte dei casi per patologia tumorale, in sede soprasellare, come il craniofaringioma, o in sede sottosellare, come il glioma e il germinoma
- o **Ipofisaria:**
 - Farmaci: progestinici o analoghi del GnRH
 - Iperprolattinemia*
 - sindrome della sella vuota,
 - sindrome di Sheehan, (emorragia post-partum) necrosi ischemica ipofisaria acuta, estremamente pericolosa e mortale, con danno neurologico e insufficienza renale acuta. Se la donna supera l'evento e il danno interessa il 70% della ghiandola, avrà un panipopituitarismo (necessità di terapia sostitutiva);
 - Ipofisite immunitaria
 - morbo di Cushing,
 - tumore GH-secernente
- o **Ovarica** (insufficienza ovarica prematura o POF)*
- o **PCOS**
- o **Sindrome di Asherman** estese aderenze intrauterine che fondono le pareti e impediscono lo sviluppo dell'endometrio, che si sfalda. Il processo è di cicatrizzazione o per processi infiammatori trascurati (eg PID, malattia infiammatoria pelvica) o per raschiamento necessario per patologia ginecologica o ostetrica (soprattutto per aborti settici);
- o **Malattie della tiroide**
- o **Patologie surrenali**
- o **Gravidanza** (per stimolazione da parte del trofoblasto sul corpo luteo)

IPERPROLATTINEMIA*

Può essere:

- **Fisiologica:** da gravidanza, allattamento, stress
- **Farmacologica:** antidopaminergici, oppiacei o altri farmaci (es SSRI)
- **Patologica:**
 - o Da iperproduzione: prolattinoma
 - o lesione del peduncolo ipofisario
 - o aumento del TRH (ipotiroidismo primitivo, che ha un effetto stimolante anche sulle cellule lattotrope)

PROLATTINOMA

- micro-prolattinoma (< 1cm), con incidenza F:M =20:1
- macro-prolattinoma: (>1 cm) con incidenza F:M =1:1

50% di tutti i tumori ipofisari secernenti

CLINICA

- Femmine:
 - o **Infertilità**
 - o **Oligomenorrea/amenorrea**
 - o **Galattorrea** (30-60%) secrezione di liquido chiaro bilaterale dalla mammella
 - o Sintomi da ipoestrogenismo
 - o Sintomi da massa ipofisaria
- Maschi
 - o **Deficit libidico**
 - o Sintomi da massa ipofisaria
 - o Sintomi da ipogonadismo

DIAGNOSI

- **Valori di PRL > 100 ng/mL**
- **RM con gadolinio** (essendo la massa avente la stessa densità del tessuto ipofisario circostante è necessario un mdc per evidenziarlo)

AMENORREA DA INSUFFICIENZA OVARICA*

Caratterizzata da:

- **Ridotta produzione di estrogeni e inibina beta** da parte dell'ovaio
- **Aumento delle gonadotropine FDH ed LH** (per ridotto feedback negativo), in particolare FSH aumenta

CLASSIFICAZIONE EZIOLOGICA

- **Da alterata funzione delle gonadotropine:**
 - Da alterata sintesi FSH
 - da alterata funzione FSH-R
 - Da alterata funzione del LH-R
- **Da ovarite autoimmune APS 1-4** caratterizzata dalla presenza di anticorpi contro gli enzimi coinvolti nella steroidogenesi ovarica, che vanno a colpire sia le cellule ovariche che le surrenali
- **Alterazioni del cromosoma X:**
 - Sindrome di Turner (45X) e varianti
 - Disgenesia gonadica pura (46 XX, 46 XY)
 - Sindrome dell'X-fragile (premutazione del gene FMR1) il soggetto è a rischio di insufficienza ovarica prematura, dal 5 al 10% di questi soggetti possono ancora procreare L'amenorrea definitiva si può instaurare acutamente dopo una gravidanza o alla cessazione di una pillola assunta a scopo contraccettivo
- **Da danno ovarico:**
 - Chemioterapia (soprattutto alchilanti, ampiamente utilizzati nel tumore della mammella e nei linfomi)
 - Radioterapia
 - Interventi chirurgici
- **Deficit della 17-alfa-idrossilasi**
- **Idiopatica (30-40%)**

INSUFFICIENZA OVARICA PREMATURA (POF)

Fisiologicamente la menopausa avviene intorno ai 49-52 anni; si parla di insufficienza ovarica prematura (POF) quando il quadro si instaura prima dei 40 anni

Diagnosi: in presenza di:

- Amenorrea primaria
- amenorrea secondaria che si protrae da più di 4-6 mesi, con valori ripetuti a distanza di almeno 1 mese di almeno 40 mUI/ml

TERAPIA NELL'INSUFFICIENZA OVARICA PREMATURA (POF)

- **terapia sostitutiva estroprogestinica** perché una menopausa precoce si associa a un aumento di 4-5 volte del rischio di patologia cardiovascolare e di patologia ossea legata a una precoce e grave osteoporosi Si può fare una terapia estroprogestinica sequenziale (primi 14 giorni di soli estrogeni e gli altri 14 giorni con estrogeni+progesterone) o combinata continua (estroni e progesterone contemporaneamente, che può essere fatto in maniera continua, ovvero senza sospensione, oppure in maniera ciclica con sospensione di una settimana)

ITER DIAGNOSTICO NELL'AMENORREA

- **anamnesi** (capire come si è sviluppata la persona, se ha avuto problemi di amenorrea primaria, se ha assunto farmaci e di che tipo ecc),
- **EO + ecografia TV** per escludere almeno grossolani difetti anatomici
- **test di gravidanza**

- **dosare FSH e PRL:**
 - PRL elevata → dosare TSH:
 - Se TSH elevato → **ipotiroidismo primitivo** (terapia sostitutiva con tiroxina)
 - Se TSH non è elevato → RM ipofisi → **Prolattinoma**
 - FSH elevato → insufficienza ovarica
 - FSH basso o normale → amenorrea ipofisaria o ipotalamica

IPERANDROGENISMO

Condizione in cui c'è un'elevata presenza di androgeni circolanti o un'aumentata responsività periferica agli androgeni stessi

CAUSE

- **Di natura ovarica**
 - **sindrome dell'ovaio policistico**
 - **tumori ovarici estrogeno dipendenti** (meno frequenti), tra cui i più importanti sono i tumori della teca e granulosa
- **di natura surrenalica:**
 - **Sindrome di Cushing**
 - **Sindrome adrenogenitale**, soprattutto il deficit di 21-idrossilasi
 - **Neoplasie secernenti del cortico-surrene**

L'83% di tutti gli stati di iperandrogenismo sono di natura ovarica funzionale

Altre condizioni di iperandrogenismo:

- iatrogeno, (*progestinici ad azione androgenica, danazolo ecc*)
- malattie autoimmuni: es ipotiroidismo
- ipersensibilità del recettore periferico
- eccessiva attività della 5-alfa-reduttasi

ANDROGENI

- **testosterone** per il 25% secreto dalle cellule della teca ovarica, 25% è prodotto dal surrene e un 50% prodotto per conversione periferica a livello del tessuto adiposo a partire dall'androstenedione sempre di produzione ovarica e surrenalica
- **Deidroepiandrosteron solfato**, di produzione quasi esclusivamente surrenalica

Gli androgeni per poter agire devono subire un processo di metabolizzazione a livello dei tessuti periferici mediati da un enzima che è la **5-alfa-reduttasi**

SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO (PCOS)

- **Disendocrinopatia dell'età riproduttiva**
- Si manifesta a partire dall'**adolescenza**, è la più comune sindrome responsabile di iperandrogenismo nella donna
- **Sindrome eterogenea endocrino-metabolica:**
 - **Iperandrogenismo di natura ovarica di tipo biochimico** (androgeni periferici elevati evidenziabili agli esami di laboratorio) **o di tipo clinico**, con un quadro di virilizzazione:
 - **irsutismo**, (con crescita di peli androgeno-dipendenti in aree quali il mento, guance, arti superiori, labbro superiore, mammella, addome... gli androgeni in particolare stimolano la fase di crescita del pelo (fase di anagen) determinando in tutte le sedi, tranne che nel cuoio capelluto, uno stimolo sulla crescita del pelo
 - **ipertricosi**, con eccessivo sviluppo di peli non androgeno dipendente in zone come le gambe

- **acne**, malattia infiammatoria cronica della pelle, insorge tipicamente nella pubertà ed è caratterizzata dalla presenza di comedoni, pustole, qualche volta noduli ma soprattutto talvolta possono rimanere degli esiti cicatriziali deturpanti
- **alopecia** di tipo androgenico, infatti gli androgeni agiscono sulla fase di telogen al livello del cuoio capelluto, facilitandone la decrescita (miniaturizzazione del follicolo pilifero: i capelli diventano più sottili, meno resistenti e cadono)
- **atrofizzazione della ghiandola mammaria**,
- **sviluppo delle masse muscolari tipicamente maschile**,
- **ipertrofia clitoridea**,
- **accumulo del tessuto adiposo tipicamente maschile**,
- **alterazione del timbro della voce** per modificazioni delle corde vocali
- o **Anovulatorietà cronica** → sterilità, infertilità
- o **Irregolarità mestruali (oligomenorrea -50%- amenorrea -20%-)**
- o **Ovaie policistiche all'ecografia** (almeno 12 piccole cisti ovariche di dimensioni <9mm ubicate tutte al di sotto della teca interna)
- o **Disturbi metabolici**
 - ridotta sensibilità periferica all'insulina
 - sindrome metabolica vera e propria con aumento dei trigliceridi e riduzione delle HDL
 - aumento della Pa sistolica

CRITERI DI ROTTERDAM (2003)

almeno due tra i seguenti segni una volta escluse altre cause di irregolarità mestruali ed iperandrogenismo:

- **oligoamenorrea e/o anovularietà**
- **iperandrogenismo clinico e/o biochimico**
- **ovaie policistiche agli ultrasuoni** (in almeno 1 ovaio almeno 12 follicoli di diametro < 9 mm e/o ovaio di volume > 10 mm³) (secondo i criteri di aMSTerdam: distribuzione sottocorticale dei follicoli ed iperecogenicità stromale)

PATOGENESI

La patogenesi è **multifattoriale**

- **inversione del rapporto LH/FSH**: ovvero l'LH aumenta e supera l'FSH
- LH ha un effetto stimolante **sulle cellule della teca e dello stroma ovarico** → **aumento della sintesi di androgeni al livello ovarico ed iperplasia ovarica**
- la quantità di androgeni che arriva alle **cellule della granulosa** (che normalmente converte gli androgeni in estrogeni) è nettamente aumentata e l'attività delle **aromatasi è ridotta** → **accumulo di androgeni** all'interno del follicolo ovarico, → **azione proapoptotica** sulle cellule della granulosa
- Il follicolo va incontro **ad atresia** si viene a creare una miriade di piccoli follicoli sotto la corticale ovarica → **anovulazione cronica**
- L'eccesso di androgeni circolanti determina il quadro clinico dell'**iperandrogenismo**
- in alcune forme familiari di PCOS → alterazione a carico **CYP17C** (fondamentale nella sintesi degli androgeni), che aumenta la capacità steroidogenica delle cellule ovariche e surrenaliche
- Aromatizzazione extraghiandola: a livello del tessuto adiposo periferico (abbondante nelle donne obese) si trovano delle **aromatasi** che possono convertirli in estrogeni e soprattutto in **estrone**, un ormone metabolicamente debole che però esercita un importante effetto centrale sulla secrezione di LH

INSULINO-RESISTENZA

L'insulino-resistenza è determinata da:

- Aumento degli androgeni

- difetto metabolico legato ad una iperfosforilazione dei residui tirosinici dei recettori periferici dell'insulina stessa che li rendono meno efficaci, perciò aumentano i livelli ematici dell'ormone
- l'insulina, insieme all'IGF-1 e agli androgeni, hanno un effetto di inibizione sulla sintesi della **Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)** che lega gli androgeni, quindi ne aumentano ulteriormente i livelli circolanti;
- gli androgeni riducono la sintesi di Insulin Growth Factor Binding Protein (IGFBP), di conseguenza avremo più IGF libero che ha effetti analoghi

AMH (ORMONE ANTI-MULLERIANO)

Le cellule della granulosa producono l'ormone anti-Mulleriano (AMH) quindi la presenza di molti follicoli ne determina un aumento dei livelli sierici; la correlazione tra AMH e numero di follicoli è considerata da alcuni autori un criterio integrativo nella diagnosi, in particolare quando la concentrazione dell'ormone è $\geq 4,7 \text{ ng/mL}$

Le donne obese con PCOS presentano livelli più alti di insulina a digiuno e livelli ematici di AMH superiori rispetto alle donne con PCOS normopeso

CRITERI ECOGRAFICI DI DIAGNOSI

- **in almeno 1 ovaio almeno 12 follicoli di diametro $< 9 \text{ mm}$ e/o ovaio di volume $> 10 \text{ mm}^3$**
- **Disposizione periferica** dei follicoli
- **Iperecogenicità dello stroma ovarico**, per l'iperplasia LH-dipendente
- **Aumentata superficie dello stroma in una sezione trasversale**

L'esame ecografico deve essere eseguito:

- Per **via transvaginale**, soprattutto nelle obese
- Eseguire in **fase follicolare**, perché se la donna non ha la PCOS e presenta il corpo luteo, questo crea notevoli problemi interpretativi
- Se c'è un **follicolo dominante** ($>10 \text{ mm}$) o un **corpo luteo** ripetizione al ciclo successivo
- se la pz è in amenorrea l'esame può essere eseguito in qualunque momento

Il doppler ci può dare informazioni soprattutto sull'ipervascolarizzazione ma non dà informazioni particolarmente importanti Non è utile in questo caso ricorrere alla RMN che è indicata solo in condizioni molto particolari, ad esempio la dd con un tumore ovarico secernente come quello di Sertoli-Leydig

DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON OVAIO MULTIFOLLICOLARE

Nell'ovaio multifollicolare:

- Il volume dell'ovaio è aumentato, come anche nella PCOS ($>10 \text{ mm}^3$)
- Le cisti sono in numero variabile, hanno un diametro tra i 5-10 mm e sono disposte su tutto l'ovaio, mentre nella PCOS le cisti hanno un numero >12 , un diametro $< 9 \text{ mm}$, sono sottocorticali
- Lo stroma dell'ovaio è normale, mentre nella PCOS è aumentato

Le differenze principali riguardano quindi il fatto che le cisti non sono disposte perifericamente in quanto occupano l'intera superficie ovarica e non sono associate a iperplasia dello stroma

Ovaio multifollicolare: condizione estremamente nelle prime fasi della pubertà (dal 50 all'80% dei cicli nelle fasi iniziali sono anovulatori), ma anche in condizioni di amenorrea ipotalamica o da stress eccessivo, da perdita di peso per anoressia nervosa o attività fisica intensa E' spesso associato ad irregolarità mestruali È una condizione reversibile

La PCOS è invece una vera condizione disfunzionale che va trattata, è la disendocrinopatia più comune che si manifesta in età fertile a partire dall'adolescenza

Nei primi anni ginecologici, si riscontrano frequentemente oligoamenorrea, aumentato volume ovarico e iperinsulinemia quindi nei primi 3 anni dopo il menarca non conviene eseguire test ormonali o approfondimenti diagnostici in quanto le alterazioni possono essere fisiologiche, perciò la diagnosi di PCOS deve avvenire almeno 3 anni dopo il menarca

FENOTIPI

La PCOS non è una malattia bensì una sindrome, quindi un insieme di segni e sintomi variamente combinati tra loro I principali fenotipi di PCOS identificati sono:

- **TIPO A:** iperandrogenismo clinico e biochimico, anovulazione cronica e ovaie policistiche
- **TIPO B:** iperandrogenismo e anovulazione cronica
- **TIPO C:** iperandrogenismo e cisti ovariche
- **TIPO D:** anovulazione cronica e policistosi

CARCINOMA ENDOMETRIALE DI TIPO ENDOMETRIOIDE E PCOS

L'estrone aumentato caratteristico di questa sindrome può indurre fenomeni di **iperplasia endometriale** con conseguente rischio maggiore di sviluppare **carcinoma endometriale di tipo endometrioide** (tipo 1)

I fattori di rischio classici per il carcinoma endometrioide sono:

- **menarca precoce,**
- **menopausa tardiva,**
- **nulliparità,**
- **infertilità,**
- **PCOS,**
- **diabete,**
- **ipertensione,**
- **Tamoxifene**
- **Obesità**

Tutti accomunati da un ecceso di estrogeni rispetto al progesterone, primario o iatrogeno Manca l'effetto antiproliferativo che il progesterone esercita a livello endometriale

TERAPIA

- **Riduzione del peso corporeo** (dieta, attività fisica) se pz, in quanto l'obesità va ad influire negativamente su tutti i meccanismi patogenetici
- **pillola anticoncezionale (estroprogestinico) da sola o associata ad un antiandrogeno inibitore della 5-alfa-reduttasi (finasteride)** perché la pillola bloccando le gonadotropine a livello ipofisario blocca la sintesi ovarica degli androgeni Si sceglie una pillola in cui il progestinico non ha azione androgenica La 5-alfa-reduttasi è un enzima presente nei tessuti periferici che converte il testosterone in diidrotestosterone, con azione molto più potente
- Nei casi più gravi o in caso di mancata risposta si può usare una pillola particolare che ha un progestinico con azione anti-androgenica, il **cicloterone acetato**, che ha azione inibitoria sulla 5-alfa-reduttasi
- **Antiandrogeni**, come lo *spironolattone* che è un diuretico risparmiatore di potassio che agisce bloccando il recettore dell'aldosterone ma che possiede delle azioni accessorie di blocco della 5-alfa-reduttasi, di inibizione competitiva dei recettori citoplasmatici degli androgeni e di inibizione del CYP17C
- Se è presente acne grave e gli estroprogestinici non sono sufficienti si possono associare anche degli **antiandrogeni puri** come la *flutamide*
- **metformina** per correggere la ridotta sensibilità insulinica che comporta iperinsulinemia che da un lato determina sindrome metabolica e dall'altro aumenta la sintesi androgenica attraverso un circolo vizioso

In una condizione di **anovulazione cronica** in cui la donna desidera una gravidanza è necessario ricorrere all'**induzione dell'ovulazione** che può essere ottenuta:

- **antiestrogeni (clomifene)** si lega ai recettori ipotalamici e ipofisari del GnRH senza attivarli, mimando quindi a livello centrale una condizione di ipoestrogenismo a cui il sistema risponde aumentando il rilascio di gonadotropine che andranno a stimolare le ovaie, inducendo l'ovulazione
- **Metformina**

- **Induzione dell'ovulazione con gonadotropine**
- **tecniche di fecondazione assistita**

È possibile anche che questi soggetti, sia che si usi il clomifene che le gonadotropine, iper-rispondano con conseguente poliovulazione e possibilità di gravidanze multiple o di sindrome da iperstimolazione ovarica, una condizione molto grave caratterizzata da ascite, versamento pleurico e insufficienza renale; sono pz che necessitano quindi di un attento monitoraggio

Nota: attenzione: la PCOS è una diagnosi di esclusione rispetto ad altre cause di iperandrogenismo e altre cause di irregolarità mestruali

IPERANDROGENISMO DA CAUSE SURRENALICHE

Le cause possono essere:

- **Iperplasia surrenale congenita**
 - Forma classica
 - Late-onset
 - Forma asintomatica
 - **Neoplasie surrenali**
 - RaPIDa virilizzazione
 - Aumento DEHAS, aumento 17 OHP (idrossiprogesterone), aumento cortisolo
 - Evidenza di tumefazione (eco, TC, RMN)
- **Sindrome di Cushing**
 - Aumento di cortisolo

IPERPLASIA SURRENALE CONGENITA

Condizione di **iperandrogenismo surrenalico** caratterizzata da deficit enzimatici:

- **O 21-idrossilasi** (forma più frequente), per la diagnosi si misura il 17-idrossi-progesterone basale (se > 8 ng/ml si fa diagnosi, se tra 2-8 si fa il test con l'ACTH, perché stimola l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, aumenta la sintesi dei precursori e quindi anche del 17-idrossi-progesterone)
- **O 11-idrossilasi** molto più rara, determina l'accumulo dell'11-deossi-cortisolo o 11-deossi-corticosterone, il dosaggio di questi metaboliti che permette di fare diagnosi
- **O 3 idrossi-steroidodeidrogenasi**

Questi enzimi sono coinvolti nella **sintesi del cortisolo**, e determinano un **accumulo di metaboliti a monte**, i quali prenderanno altre vie, compresa la **sintesi degli androgeni**

CLASSIFICAZIONE:

- **Forma classica** più rara e presente alla nascita, si verifica **ipoaldosteronismo**, per cui il bambino va incontro ad una condizione di **iponatriemia** e **iperpotassemia** con possibilità di sviluppare edemi a cui si può associare **ambiguità dei genitali esterni**
- **Forma non classica o late onset** che insorge in età puberale, caratterizzata da amenorrea primaria, acne, irsutismo, virilizzazione lieve ma anche assente dei genitali, ovaie PCO-like
- **Forma asintomatica**

TERAPIA

- **terapia sostitutiva corticosteroidica**, sia per fornire cortisolo che non può essere sintetizzato dal surrene, sia perché il cortisolo somministrato dall'esterno agirà a livello centrale con un meccanismo a feedback per cui ridurrà la sintesi di ACTH e di conseguenza dei metaboliti

SANGUINAMENTO UTERINO ANOMALO

- **alterazioni della frequenza, del ritmo, della quantità e della durata della mestruazione** – generalmente in senso 'iper' – e poi comparsa di **perdita ematica al di fuori del ciclo mestruale**

- [Il ciclo mestruale varia ogni 28 giorni (da 21 a 35 giorni) La perdita ematica deve durare meno di 7 giorni e deve essere sotto gli 80 cc Tutto ciò che si trova al di fuori del range di normalità è definito come AUB]

EZIOLOGIA

- **Cause organiche**
 - Leiomioma
 - Polipo endometriale
 - Iperplasia endometriale
 - Tumori maligni
 - Traumi
 - Infezioni
- **Cause funzionali**
 - Anovulazione
 - Insufficienza del corpo luteo
 - Ipo-iperestrogenismo

CLASSIFICAZIONE FIGO DELLE AUB

La FIGO ha individuato 9 categorie di AUB, raggruppandole sotto l'acronimo **PALM-COEIN**

- **AUB-P – Polipo endometriale**: il polipo è una struttura con un asse centrale connettivo-vascolare, ricoperta da epitelio ghiandolare sottoposto alle medesime modificazioni del ciclo mestruale Le dimensioni sono molto variabili – da pochi mm a pochi cm Solitamente, all'isteroscopia appare traslucido, di colore roseo-giallastro Può essere sessile o peduncolato; in genere nasce sul fondo o sul corpo dell'utero, qualche volta può però pedunculizzare molto ed anche uscire dall'orificio uterino esterno È spesso asintomatico ma rare volte può causare perdite ematiche
- **AUB-A – Adenomiosi**: è una condizione di endometriosi interna
- **AUB-L – Leiomioma**
- **AUB-M – Malignità e iperplasia**: in riferimento alla patologia preneoplastica e neoplastica dell'endometrio
- **AUB-C – Coagulopatia**: pazienti che presentano alterazioni della coagulazione di varia natura, possono mostrare tra i segni clinici un sanguinamento vaginale anomalo Le coagulopatie complessivamente rappresentano il 10-15% delle AUB; possono essere dovute a malattia di Von Willebrand o, più raramente, a deficit dei fattori VII/XI/XIII, meno frequentemente ad emofilia o alterazioni delle piastrine
- **AUB-O – Disfunzione ovulatoria**: una AUB di natura ovulatoria è un'alterazione del flusso mestruale estremamente variabile da sanguinamenti poco frequenti, poco prevedibili e scarsi, fino a sanguinamenti abbondanti, come espressione dell'alterazione dei fisiologici meccanismi di ovulazione e formazione del corpo luteo
- **AUB-E – Endometriale**: perdite, seppur prevedibili e magari regolari come ritmo, particolarmente abbondanti (si inquadrano nel gruppo delle ipermenorree), dovute a deficit dei meccanismi di autoregolazione locale del flusso mestruale Si fa riferimento a condizioni in cui si abbia alterata produzione di endotelina 1 o PGF2 α (vasocostrittori), a vantaggio di una maggior produzione di PGE e prostaciclina (vasodilatatori e antiaggreganti piastrinici) con conseguente aumento della perdita mestruale Una AUB di natura endometriale, oltre che da alterazioni biochimiche, può anche dipendere da episodi infiammatori od infettivi, prima fra tutte l'infezione da Chlamydia trachomatis
- **AUB-I – Iatrogena**: si fa riferimento in primis ai pazienti che assumono anticoagulanti, ma si possono avere perdite ematiche anche in soggetti che assumono contraccettivi orali o che portano spirali medicate Una paziente che assume contraccettivi ormonali può presentare uno spotting o perché la quantità di estrogeni e di progesterone somministrata non è per lei adeguata o perché in quel ciclo si è avuta una variazione dei livelli di steroidi circolanti per vari motivi possibili – errori di assunzione, episodi di gastroenterite, assunzione di farmaci che possono interferire con il sistema di metabolizzazione CYP450)

- **AUB-N – Non classificata**

INDAGINI DIAGNOSTICHE

- **Ecografia transvaginale:** la sonda ecografica viene introdotta nel fornice posteriore, quindi nel punto maggiormente a contatto con la cavità pelvica dove, in condizioni fisiologiche, giacciono le ovaie. Rappresenta il **sistema migliore** per valutare la morfologia della parete miometriale e verificare l'eventuale presenza di anomalie di forma (utero a setto, utero bicorni, ecc) o anomalie di parete (che fanno pensare a fibromi, ecc); consente inoltre di misurare lo spessore della parete endometriale – in una donna che normalmente menstrua, lo spessore endometriale passa dai **4 mm** in fase proliferativa ai **12-16 mm** in fase secretiva (la proliferazione massima si completa al momento dell'ovulazione, l'endometrio rimane stabile in dimensioni ma si modifica per effetto del progesterone), mentre in post-menopausa, in una donna che non assume ormoni, lo spessore è inferiore ai **4-4,5 mm**
- È bene che l'ecografia transvaginale sia preceduta da una **ecografia pelvica**, poiché potrebbero esservi cisti ovariche peduncolate che, per ragioni di spazio, si estendono in alto verso la cavità addominale e, facendo l'esplorazione dal basso, si rischia di non vederle
- **Sonoisterosalpingografia:** talvolta usata complementariamente alla ecografia transvaginale. Mediante una sonda in plastica inserita nel canale cervicale, si somministrano dai 5 ai 10 cc di soluzione fisiologica, si distende la cavità e si possono apprezzare polipi, fibromi sottomucosi e soprattutto i loro rapporti con la parete
- **RMN:** Si ricorre **raramente** alla RM tecnica diagnostica in questi casi, piuttosto rappresenta una tecnica di valutazione, usata in condizioni molto particolari – ad esempio, quando si vuole eseguire una mappatura dei fibromi, allo scopo di programmare una chirurgia conservativa o in caso di diagnosi differenziale tra un leiomioma e un adenomioma o in caso di sospetta evoluzione sarcomatosa
- **VABRA (Vacuum Aspiration Random Biopsy Assay):** è chiaro che, di fronte a tutti i sanguinamenti post- e premenopausa, per la diagnosi si renda spesso necessaria la **biopsia**. La biopsia endometriale è **obbligatoria in tutti i sanguinamenti in post-menopausa mentre**, nei sanguinamenti in premenopausa c'è chi consiglia di riservarla a donne oltre i 45 anni, o che non abbiano risposto alla terapia medica, o che presentino fattori di rischio per il carcinoma endometriale (fondamentalmente tutte condizioni di iperestrogenismo assoluto o relativo), o appartenenti a famiglie a rischio genetico. Il modo più innocuo è il **VABRA**: con una piccola cannula di 3-4 mm, si esegue un prelievo endometriale che poi sarà studiato; un limite di questa tecnica è tuttavia rappresentato dal fatto che esamina meno del 12% della superficie. Viene fatta in ambulatorio senza necessità di anestesia. È un'indagine di primo livello
- **Isteroscopia:** consente di visualizzare direttamente l'intera cavità endometriale con biopsia (la biopsia può essere fatta a seguito dell'isteroscopia o sotto guida isteroscopica) – è necessario porre attenzione al fine di evitare perforazioni
- **Dilatation and Curettage:** il 'vecchio' raschiamento, fino a un po' di tempo fa rappresentava la tecnica standard, oggi quasi abbandonato (ha indicazioni molto limitate) perché più traumatico – presuppone almeno un'anestesia loco-regionale (se la donna ha partorito per via vaginale non è necessaria): a seguito della dilatazione del canale cervicale, con una particolare curette si vanno a grattare le quattro pareti dell'utero, in senso antiorario, 'alla cieca' (ulteriore svantaggio). Viene fatto solo nei casi in cui si abbia un sanguinamento persistente ed importante, che non consente l'isteroscopia

TERAPIA MEDICA

- **Non ormonale:**
 - **FANS** (in particolare acido mefenamico, naprossene): agendo sulla ciclossigenasi, spostano l'equilibrio fra TX e prostaciclina verso il TX (il quale ha azione di vasocostrizione e aggregazione piastrinica, diametralmente opposta alla prostaciclina), riducendo così la perdita ematica di un 40-50%
 - **Acido traxenamico:** è in grado di bloccare il legame della lisina con la plasmina, portando ad un blocco della plasmina (enzima cardine della fibrinolisi); agendo in senso antifibrinolitico, aumenta

la possibilità di coagulazione in corrispondenza delle boccucce vascolari endometriali Ha una funzione palliativa, si somministra per os alle dosi di 1 grammo tid o qid, controindicato in soggetti con anamnesi trombotica positiva

- **Ormonale:**

- Progestinici – essendo gran parte di queste patologie legata a iperestrogenismo, potrebbero essere presenti problemi di deficit di fase secretiva: l'aggiunta di progestinico, facilitando la reazione deciduale dell'endometrio, riduce la perdita ematica Oltre che per os o per via vaginale, possono essere somministrati tramite spirale (IUD-LNG)
- Contraccettivi ormonali combinati
- Danazolo (antigonadotropinico)
- Gn-RH agonisti – bloccando le gonadotropine, determinano un blocco dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi

TERAPIA CHIRURGICA

Si ricorre alla terapia chirurgica se la terapia medica fallisce

- **Isteroscopia** – ad esempio per asportare un polipo o un fibroma sottomucoso
- **Ablazione endometriale** (classicamente sotto guida isteroscopica, oppure mediante le più moderne tecniche di termoablazione, radiofrequenza, microonde) In presenza di un'iperplasia semplice, se la donna non ha necessità di riproduzione, si può ricorrere ad una ablazione completa endometriale
- **Miomectomia**
- **Isterectomia**

LEIOMIOMA O MIOMA

- I tumori solidi benigni più comuni nella donna: interessano circa il 20-50% della popolazione femminile, soprattutto **dopo i 35-40 anni**
- Origine dal **tessuto muscolare liscio** (ma col tempo prevale una componente fibrosa, facendo assumere una consistenza dura al tumore)
- Crescendo determina una compressione sulle strutture vicine, creando una sorta di **pseudocapsula**, consentendone l'asportazione chirurgica
- La vascolarizzazione si trova soprattutto sull'**esterno**, mentre la componente interna è di solito poco vascolarizzata – ciò spiega il perché il fibroma vada facilmente incontro a processi degenerativi

CLINICA

- Sintomatologia su **base individuale, molto variabile**
- **50 % asintomatico**, diagnosticato casualmente (incidentaloma)
- **Sintomi:**
 - **30% casi: emorragia:** che può essere **menorragia** (aumento patologico, per quantità e durata, del flusso mestruale (8-10gg); provocata da **fibroma intramurale**; oppure una **metrorragia**, abbondante perdita di sangue, di origine uterina, indipendente e al di fuori del flusso mestruale; più frequente nei **fibromi sottomucosi** (altre cause di sanguinamenti uterini anomali sono es endometriosi, infezioni genitali, polipi endometriali, iperplasia, tumori maligni, disturbi endocrini o coagulativi, medicazioni)
 - **Dolore per contrazioni uterine anomale** o alla **compressione** sulle strutture circostanti
 - Se il fibroma si sviluppa **anteriormente** comprime la **vescica: pollachiuria e stranguria**
 - Se il fibroma si sviluppa **posteriormente** comprime il **retto/plesso ischiatico: disturbi defecazione/ sintomatologia lombosciatalgica**
 - Se il fibroma si sviluppa **lateralmente** comprime gli ureteri: **idroureteronefrosi**

- **Sensazione gravativa di peso in sede ipogastrica**, che s'irradia alle regioni lombari bilateralmente fino a determinare eventi di **dolore addominale acuto** in relazione alle complicanze cui il fibroma può andare incontro (fibroma in espulsione, torsione di leiomioma peduncolato)
- La sintomatologia dipende da:
 - **Volume** (da 1 a 20 cm)
 - **Numero**: possono essere presenti tanti fibromi nella stessa donna
 - **Localizzazione del fibroma rispetto al miometrio** (sottomucosi-intramurali-sottosierosi)

LOCALIZZAZIONE RISPETTO AL MIOMETRIO

- **Intramurale** si creano spesso processi di iperplasia stromale, più o meno diffusi a tutto l'utero (**fibromatosi**) Talvolta, vi può essere fibromatosi anche in assenza del leiomioma Questo tipo di fibromi causano frequentemente **menorragia**, sia perché si associano spesso a fenomeni di congestione pelvica, sia perché determina un'alterazione dei meccanismi di contrazione del miometrio, fondamentali nelle fasi finali della mestruazione per "strizzare" le boccucce vascolari ed indurre un'emostasi meccanica; anche i possibili fenomeni di iperplasia endometriale possono contribuire alla perdita ematica **Sottomucoso** tende a protrudere, ricoperto dall'endometrio, all'interno della cavità uterina può portare a dare processi di erosione della mucosa endometriale che lo riveste, causando sanguinamenti intermestruali (**metrorragia**)
- **Intracavitario** è un fibroma sottomucoso con un peduncolo e il fibroma diventa aggettante nel lume della cavità uterina È una condizione particolare perché può dare una complicanza particolare nota come **fibroma in espulsione**: l'utero lo percepisce come un corpo estraneo quindi si innescano contrazioni e dilatazioni progressive del collo dell'utero che comportano una spinta verso il basso del fibroma con relativo allungamento del peduncolo fino a protrusione della massa dall'orifizio uterino esterno La donna percepisce dolori crampiformi progressivamente più importanti, accessionali, in zona ipogastrica, associati a perdite ematiche abbondanti Si tratta di una condizione di urgenza che richiede un intervento di asportazione per via endoscopica
- **Sottosieroso** quando il fibroma intramurale sporge verso l'esterno ricoperto dalla sierosa peritoneale Se si diffonde lateralmente, tra le pagine del ligamento largo (**intralegamentario**), può causare compressione dell'uretere mentre meno frequentemente si associano ad alterazioni mestruali
- **Peduncolato** Il fibroma sottosieroso può estremizzarsi fino a formare un peduncolo: questi potranno contrarre aderenze e, frequentemente, dar luogo a fenomeni di torsione, causa di addome acuto Può essere completamente asintomatico, ma qualche volta può dare compressione sulle strutture vicine soprattutto se è voluminoso

EZIOPATOGENESI

L'incidenza dei fibromi crece dopo i 40 anni, ma vanno incontro a regressione dopo la menopausa

- **Estrogeni e Progesterone**: hanno un ruolo importante nella genesi di questi tumori: le cellule del miometrio sono sensibili soprattutto al 17 β -estradiolo, che non viene più prodotto dopo la menopausa, quando invece è presente estrone (più debole) L'estrone stimola la proliferazione delle cellule endometriali mentre ha un'azione minore sul miometrio Nella maggior parte dei casi il leiomioma va incontro a una crescita durante la gravidanza e successiva regressione nel puerperio, ma soprattutto va incontro ad una **netta diminuzione** delle dimensioni **dopo la menopausa**
- **Genetica**
- **Obesità**: presenta una certa correlazione, poiché si ha un'associazione di iperestrogenismo relativo, che ha un ruolo ben definito nel carcinoma endometriale ma è meno evidente per quanto riguarda i fibromi

MODIFICAZIONI DI STRUTTURA E COMPLICANZE

La vascolarizzazione è molto più rappresentata sulla **parte esterna del fibroma rispetto alla parte interna**

→ **inadeguata irrorazione sanguigna** → modificazioni della struttura istopatologica e complicanze
modificazioni di struttura

- **Degenerazione ialina:** è una delle complicanze più comuni, il fibroma appare di consistenza **molle**. Se viene asportato, in sezione sembrerà omogeneo ma presenta una fascicolatura tipica della struttura muscolare. La degenerazione può interessare tutto o solo una parte del fibroma.
- **Degenerazione cistica:** si può presentare in seguito o contemporaneamente alla degenerazione ialina. Il fibroma appare parzialmente **liquefatto**, poiché al suo interno si formano tante cavità cistiche ripiene di un liquido gelatinoso. Talvolta il liquido può assumere carattere simil-mucinoso e, in questo caso, si parlerà di **degenerazione mixomatosa o pseudomucinoso**.
- **Calcificazione:** avviene soprattutto nel caso di fibroma peduncolato sottosieroso, riguarda prevalentemente pazienti anziane.
- **Degenerazione adiposa:** presenza all'interno di tutto o di parte del fibroma di aree giallastre (tipiche del tessuto adiposo) e di aree roseo-brunastre, come conseguenza della degenerazione ialina o come progressione da una metaplasia lipomatosa del fibroma; è più comune nei fibromi dopo la gravidanza. È una complicanza più rara in termini assoluti.

complicanze

- **Infarcimento emorragico:** per rottura vascolare, con infiltrazione emorragica che può comportare, se avviene acutamente, un aumento anche rapido delle dimensioni del fibroma o, viceversa, se prevalgono fenomeni ischemici sia in profondità che in superficie si possono avere fenomeni necrotici.
- L'infiltrazione emorragica e, soprattutto, la necrosi ischemica su base vascolare possono facilitare la **suppurazione del fibroma**: il fibroma diventerà estremamente dolente, si potrà associare a febbre e a segni di reazione peritoneale (possibile addome acuto di natura ginecologica).
- **Cambiamento di sede:** può verificarsi come conseguenza dell'infarcimento emorragico, l'utero potrà reagire contraendosi portando ad un cambiamento di sede del fibroma che, da intramurale, potrà divenire sottomucoso o sottosieroso.
- Importante è il fatto che nel corso della gravidanza, oltre che **umentare di dimensioni** fino alla 16^a settimana, qualche volta può anche **cambiare sede** a causa dei fenomeni di ipertrofia e iperplasia delle fibre muscolari, per effetto degli ormoni progestinici, e dei fenomeni di imbibizione del muscolo uterino stesso. Il cambiamento di sede si associa a sintomatologia dolorosa.
- **Torsione sul peduncolo:** complicanza comune soprattutto per i fibromi sottosierosi pedunculati; può avvenire come conseguenza di movimenti bruschi o in condizioni in cui il fibroma tenda a svilupparsi rapidamente verso l'alto in cavità uterina. Se questa rotazione rimane inferiore ai 180° occlude i vasi venosi ma non quelli arteriosi portando a infarcimento emorragico del fibroma stesso; se invece continua e va verso i 270° si hanno fenomeni ischemici del fibroma per compressione anche dei vasi arteriosi, con possibili eventi ischemici.

IMPLICAZIONI RIPRODUTTIVE E OSTRETICHE

- **Sterilità:** il fibroma determina raramente sterilità. Può darla se oltre all'associazione frequente all'iperestrogenismo (e quindi ad una ovulazione non perfetta), è localizzato in prossimità dell'ostio tubarico dove può determinarne l'occlusione (sterilità di tipo meccanico), dislocarla, alternarne i rapporti con l'ovaio per un processo di stiramento rendendo più difficile la captazione della cellula uovo da parte della tuba di Falloppio.
- **Infertilità:** condizione più frequente. Si associa soprattutto ai fibromi a sede sottomucosa, per un problema di impianto (si possono associare alterazioni della mucosa endometriale) e, soprattutto, perché possono provocare la comparsa di contrazioni.
- **Patologia ostetrica**
- **Anomalie di presentazione e distocie**
- **Emorragia post-partum**

TERAPIA FARMACOLOGICA

Per il classico leiomioma abbiamo diverse possibilità: essendo una patologia che dà sanguinamenti soprattutto in età fertile o perimenopausale, si possono usare dei **progestinici, analoghi del GnRH e**

l'Ulipristal (modulatore selettivo dei recettori del progesterone, che a bassi dosaggi per più giorni trova impiego nella terapia dei fibromi, mentre a dosaggi più alti in mono-somministrazione viene usato come “pillola del giorno dopo”)

- **Progestinici** (orali o iniettabili o intrauterini): noretisterone acetato Di solito viene somministrato dal 16° al 25° giorno del ciclo, cioè in quella stessa fase in cui normalmente il corpo luteo produce progesterone Il suo utilizzo migliora il sanguinamento, migliora l'anemia e può dare riduzione di volume del fibroma ma in maniera transitoria (anche se qualche volta può indurre amenorrea)

Una possibilità è la somministrazione di progestinici per via intrauterina tramite dispositivo **Mirena**, un dispositivo a spirale inserito alla fine della mestruazione, quando il collo è più beante, utilizzato sia a scopo anticoncezionale, perché rende la mucosa non adatta all'impianto, sia per il trattamento dei sanguinamenti uterini anomali Controindicato in caso di fibromi sottomucosi o che diano una distorsione della cavità (perché creano problemi nell'inserimento dell'attrezzo)

- Provoca **soppressione e atrofia dell'endometrio**, il che lo rende non adatto all'annidamento dell'uovo;
- Funge da corpo estraneo e induce una **reazione infiammatoria**, con effetto anti-annidatorio;
- Il filo di rame ha un'**azione tossica sugli spermatozoi** alterandone la motilità e la funzionalità
- Il rilascio di piccole quantità di progesterone sull'endometrio induce **l'ispessimento del muco cervicale** e la riduzione della motilità degli spermatozoi Il progesterone, somministrato in modo continuo, provoca riduzione drastica dei recettori per gli estrogeni Come risultato si avrà una **mucosa piuttosto piatta e priva di elementi ghiandolari** e quindi inadatta all'impianto di un uovo fecondato
- **FANS e antifibrinolitici (acido tranexamico)**: grazie al meccanismo di inibizione della COX, possono essere usati FANS, che riducono sia le perdite ematiche (riduzione del 36%-45%) sia la sintomatologia dolorosa, e farmaci in grado di bloccare la fibrinolisi per un controllo del sanguinamento Tuttavia, in presenza di fibromi possono causare problematiche di natura trombotica e sembrano predisporre a una aumentata incidenza di necrosi e degenerazione rossa infartuale del fibroma (quindi è importante non abusarne!)
- **Contraccettivi orali**: sono usati perché normalizzando la mucosa endometriale, che nei fibromi ha atteggiamento iperplastico, tendono a ridurre il sanguinamento Riducono la tendenza alla iperpolimenorrea, con miglioramento dell'ematocrito, ma non riducono le dimensioni del fibroma (servono solo per il controllo della sintomatologia emorragica)
- **Danazol**: derivato dell'etisterone, analogo al testosterone, è molto efficace (oggi poco utilizzato); inibisce la sintesi steroidea, blocca i recettori del progesterone; nonostante l'efficacia nella riduzione del sanguinamento e delle dimensioni del fibroma, il suo uso è limitato a causa di due importanti effetti collaterali, ovvero irsutismo ed epatotossicità
- **Analoghi del Gn-RH**: (sono i più efficaci per la riduzione dei sintomi e del volume del fibroma, insieme ai modulatori selettivi del recettore del progesterone – Ulipristal -) Durante i primi 10-15 giorni di somministrazione c'è una massiva liberazione di GnRH e gonadotropine già sintetizzate a livello dell'adenoipofisi (picco di gonadotropine); questo mima una somministrazione protratta e quindi porta a blocco di sintesi di nuove molecole e si induce una condizione di ipogonadismo ipogonadotropo: **fenomeno del flare-up**
L'uso del GnRh nelle donne con fibroma, determinando una condizione di **ipoestrogenismo**, toglie il principale fattore di crescita dei fibromi stessi; porta non solo ad **amenorrea** (dopo la seconda fiala), con un miglioramento sicuro dell'ematocrito, ma c'è anche (diversamente da quanto avviene con pillola e progestinici) un chiaro e netto effetto di **riduzione delle dimensioni del fibroma** stesso, che in parte permane anche dopo alcuni mesi dalla somministrazione del farmaco – poi con il tempo viene meno Tuttavia, non si usano per più di 6 mesi perché la donna può sviluppare una sindrome da castrazione (poiché blocca gonadotropine e ovaio): **sindrome da ipoestrogenismo acuto** con una sintomatologia

vasomotoria importante e demineralizzazione ossea Si possono abbinare a contraccettivi a bassissimo dosaggio per ridurre gli effetti collaterali

Si può usare pre-operatoriamente in fibromi di grosse dimensioni in donne che vogliono fare un intervento conservativo. Esistono però anche degli svantaggi: il fibroma potrà risultare più difficile da enucleare (la pseudo-capsula che lo delimita sarà meno evidente), aumenteranno la degenerazione ialina e l'emorragia e, soprattutto, è più alto il rischio di ricaduta, infatti riducendo la dimensione di fibromi già di per sé molto piccoli, questi possono essere completamente riassorbiti con pochi cicli di terapia quindi, non potendo essere visti, si ripresenteranno post-operatoriamente

- **Modulatori selettivi del recettore del progesterone (SPRM):** sono gli ultimi arrivati; il più importante è l'**Ulipristal**, con dosi da 5 mg a 10 mg, che in vari studi ha dimostrato utilità nel controllo del sanguinamento e nella diminuzione dell'emorragia. Inoltre, riducono significativamente le dimensioni del fibroma. Si fanno **cicli di tre mesi** (10mg per tre mesi, ripetibile per altri tre mesi), saranno necessari esami epatici per la possibile epatotossicità

TERAPIA CHIRURGICA

Si ricorre alla terapia chirurgica in caso di:

- **Donne che non abbiano necessità riproduttive:**
 - Crescita rapida del fibroma,
 - Dimensioni > 6-8 cm,
 - Compressione sugli organi adiacenti,
 - Sintomatologia (soprattutto meno-/metrorragica) non controllata dalla terapia medica,
 - Tutti i casi di addome acuto (torsione, necrosi emorragica, ecc)
- **In una donna in età fertile**, vi è indicazione all'intervento:
 - Nei casi in cui il fibroma oltre i 5 cm sia sottomucoso o intramurale e determini una distorsione della cavità uterina (ciò infatti può ostacolare sia l'impianto che lo sviluppo della placenta),
 - nel caso in cui un eventuale aumento delle dimensioni del fibroma in gravidanza potrebbe causare seri problemi

Le metodiche chirurgiche di riferimento sono:

- **Miomectomia:** asportare il singolo fibroma, in modo conservativo, specie in donne giovani che non vogliono perdere la possibilità di avere figli;
- **Isterectomia:** asportazione di tutto l'utero, in donne con **fibromi multipli e fibromiomasiosi**, cioè fenomeni che danno un utero molto duro; può essere fatta con approccio addominale ma è oggi riservato a fibromi particolarmente voluminosi, infatti si accede generalmente per via vaginale (asportando l'utero dalla vagina) e laparoscopica (possibilità di operare con il robot)

Molto importante: se si ricorre a una chirurgia laparoscopica **non si deve fare la morcellazione**: tecnica che consiste nel frantumare fibromi di grosse dimensioni, per poi estrarlo da un'apertura ombelicale (se è troppo grande dall'apertura laparoscopica non ci passa). Sebbene il leiomiomasarcoma sia raro, nessun elemento ci permette una sua esclusione fino all'esame istologico definitivo, perciò non si deve fare morcellazione in quanto si corre il **rischio** di provocare la diffusione di **metastasi peritoneali (sarcomatosi diffusa)**

Se il fibroma è molto grande, si introduce un **sacchetto** (detto 'endobag') all'interno della apertura laparoscopica, vi si inserisce il fibroma, lo si frantuma all'interno del sacchetto e solo a quel punto si estrae il sacchetto

SARCOMA UTERINO

Una evenienza rara è il fatto che, quello che sembrava un **fibroma**, all'esame istopatologico possa risultare essere un **sarcoma**: il fibroma NON degenera in sarcoma (per cui il fibroma NON rappresenta una lesione preneoplastica!), ma all'interno di un fibroma si possono sviluppare da quello stesso miometrio dei leiomiomasarcomi che nascono per conto proprio

Non esiste la possibilità di fare diagnosi differenziale preoperatoria tra leiomioma e leiomiosarcoma perché segni e sintomi sono gli stessi: all'esame obiettivo l'utero fibromatoso è aumentato di dimensioni e consistenza e ha una superficie irregolare. Quando si visita una donna con fibromatosi si trova un utero aumentato di dimensioni, a superficie irregolare per la presenza del fibroma, consistenza generalmente aumentata. In una donna che subisce un intervento per leiomioma, con isterectomia o meno, il pezzo finisce all'anatomopatologo che lo esamina (spesso anche l'anatomopatologo ha difficoltà, da ciò si comprende come qualsiasi tecnica di diagnostica per immagini non consenta una valutazione seria). La possibilità che sia un sarcoma è estremamente bassa → 1-3 (1-5) su 1000.

I sarcomi sono clinicamente indistinguibili dal fibroma dell'utero. Ci sono 3 grandi categorie:

- **Leiomiosarcoma, LMS**, deriva dalle cellule muscolari lisce
- **Sarcoma dello stroma endometriale, ESS**, deriva dallo stroma citogeno endometriale
- **Malignant mixed mesodermal tumor**, oggi detto carcinosarcoma, **MMMT**

EPIDEMIOLOGIA

Rappresentano solo il **2-3%** dei tumori del corpo dell'utero ma sono estremamente maligni.

L'incidenza è **estremamente bassa** e così si è mantenuta nel tempo come dimostrano studi americani ed europei. Inoltre, l'incidenza, risulta essere 4 volte superiore in donne con **oltre 50 anni** rispetto alle donne giovani; sembra aumentare da sotto i 40 anni a oltre i 61 anni – è meglio operare chirurgicamente un fibroma che cresce dopo la menopausa.

L'età media di insorgenza è:

- Leiomiosarcoma: 40-55 anni
- Sarcoma stromale endometriale: donne più giovani
- Adenosarcoma, Sarcomi uterini indifferenziati: età più avanzata, circa 10 anni più avanti (55-60 anni)

CLASSIFICAZIONE ISTOPATOLOGICA

La classificazione istopatologica è stata rivista recentemente e sono stati introdotti dei sistemi di stadiazione specifici per i diversi tipi di sarcomi.

Se nel carcinoma endometriale in stadio I la **prognosi** è dell'85-90%, per il sarcoma di stadio I si arriva al solo

50% e le percentuali di sopravvivenza a 5 anni per gli stadi successivi allo stadio I sono del tutto **disarmanti**:

- stadio I 50-53%
- stadio II 13%
- stadio III 10%
- stadio IV 3%

Oggi la classificazione più corretta è la seguente:

- **Leiomiosarcoma**: tumori maligni dell'endometrio
- **Adenocarcinomi**: la componente mesenchimale è maligna, mentre quella ghiandolare è benigna
- **Sarcoma stromale indifferenziato**
- **Sarcomi dello stroma endometriale**: nascono dall'epitelio endometriale dove c'è degenerazione delle cellule. Hanno un alto contenuto di recettori degli estrogeni e del progesterone. Sono quelli con prognosi migliore tra i sarcomi, sono ormono-sensibili, al quinto anno le percentuali di sopravvivenza sono alte, però dal 20-40% di questi soggetti possono recidivare a distanza di 15-20 anni.
- **MMMT** (Malignant Mixed Mullerian Tumor) detto **carcinosarcoma**: neoplasia dove è maligna sia la componente epiteliale che quella sarcomatosa.

Gli ultimi due appaiono come una proliferazione a fungo estruso dall'orifizio uterino esterno.

Nel 98% dei casi sono diagnosticati solo all'esame istopatologico di una lesione asportata perché ritenuta essere un presunto fibroma.

[NOTA: il professore, per quanto riguarda l'odierna classificazione istopatologica, afferma che i MMT sono stati esclusi poiché considerati carcinomi epiteliali dell'endometrio]

CLINICA

I sintomi dei leiomioidi sarcomi sono **identici** a quelli del fibroma:

- AUB pre-menopausali (27-34%)
- AUB post-menopausa (31-46%)
- Dolori / distensione addominale
- Sintomi urinari per compressione
- Talvolta completamente asintomatici

DIAGNOSI

La possibilità di diagnosi di sarcoma con isteroscopia è molto ridotta, si riescono a prendere solo alcuni tipi di queste lesioni, ovvero quelle sottomuose Purtroppo, non c'è alcun criterio clinico o radiologico sicuro per differenziare un leiomioma da un leiomioidi sarcoma

Le tecniche di diagnostica per immagini non sono utili per la diagnosi differenziale tra leiomioma e leiomioidi sarcoma, nella stragrande maggioranza dei casi nemmeno la RMN riesce a fare diagnosi differenziale. Ciò è molto importante da considerare anche nell'ambito legale, poiché alcuni medici ancora dicono che il leiomioidi sarcoma derivi dal leiomioma (ma questo è INESATTO!)

Recentemente è stata fatta una metanalisi in cui veniva valutata la RM e la PET perché si riteneva che il leiomioidi sarcoma fosse più vascolarizzato e quindi con queste tecniche si doveva riuscire a discriminare meglio; tuttavia anche un fibroma, soprattutto in una donna in età fertile, può andare incontro a un aumento di vascolarizzazione legato al ciclo mestruale: pertanto non serve a niente

Una volta fatta diagnosi di leiomioidi sarcoma o di un sarcoma dell'utero, essendo questi tumori con spiccata tendenza alla diffusione ematogena, è bene che, post-operatoriamente, venga fatta una **TC whole body** (addome, pelvi, torace) ed una **TC o RM cerebrale** – soprattutto nei casi in cui si trovino metastasi polmonari, perché maggiormente associate a rischio di diffusione cerebrale di malattia. Talvolta si utilizza la PET, ma non si ha la sicurezza che tutti i leiomioidi sarcomi captino adeguatamente il 18FDG; inoltre, la PET classica non consente di studiare il cervello, si può infatti avere captazione positiva anche in un soggetto normale – avere una PET negativa non esime dal fare un accertamento di RM o TC cerebrale, soprattutto in presenza di metastasi polmonari e ancor di più se in presenza di una sintomatologia

IPERPLASIA ENDOMETRIALE

Con il termine 'iperplasia' si fa riferimento all'**aumento del numero delle ghiandole**

In riferimento alle modificazioni strutturali dell'endometrio, è possibile classificare le iperplasie in:

- **Iperplasia semplice**
- **Iperplasia complessa**
L'elemento più importante in termini di rischio oncogeno è la presenza o meno di atipie quindi, dal 2014, la società dei patologi e dei ginecologi distingue l'iperplasia in due forme:
 - **Iperplasia senza atipia (benigna):** rischio di carcinoma dal 2 al 5%, può essere tranquillamente trattata con terapia ormonale
 - **Iperplasia atipica/ endometrial intraepithelial neoplasia (EIN):** si tratta di una lesione preneoplastica, il rischio di carcinoma va dal 25 al 40% (al primo anno, se non adeguatamente trattate) Da un punto di vista anatomopatologico si caratterizza per:
 - Affollamento dell'architettura ghiandolare
 - Alterazioni citologiche
 - Lesione >1mm

La diagnosi è istologica ed è sufficiente la colorazione con ematossilina-eosina per evidenziare le anomalie. Donne con iperplasia possono avere carcinoma già al momento dell'esame. Con alcune precauzioni, si possono trattare con terapia conservativa anche donne in età fertile.

EMORRAGIA IN MENOPAUSA

- Carcinoma endometrio

- Cause benigne: polipi endometriali, atrofia

CARCINOMA ENDOMETRIO (TUMORE)

EPIDEMIOLOGIA

- più comune nei Paesi sviluppati in cui la dieta è ricca di grassi e, con l'aumentare della prevalenza della sindrome metabolica, può diventare più comune. Negli Stati Uniti, questo cancro è la 4a neoplasia più frequente nelle donne
- interessa principalmente le donne in postmenopausa 92% → > 50 anni

CLINICA

- **meno/metrorragia e perdite ematiche intermestruali in perimenopausa**
- **perdite ematiche in post-menopausa** (in particolare, qualunque perdita ematica post-menopausa deve essere sospettata come Ca endometriale fino a prova contraria)

Questi sintomi, che sono presenti nell'80% dei casi permettono una diagnosi precoce in quanto allarmano la donna, e spiegano l'alta percentuale di guarigione di questi tumori rispetto agli altri tumori ginecologici, malgrado la relativa aggressività

Qualora la malattia si presenti in **fase avanzata**, con estensione al peritoneo e agli altri organi intraddominali, possono essere presenti sintomi quali **distensione addominale**, **dolore** e **senso di peso** in regione pelvica

DIAGNOSI

- **Ecografia TV:** si valuta lo spessore dell'endometrio (rima endometriale) → aspetto iperecogeno, ispessito (>4-5 mm), talvolta cribrato → indicazione alla biopsia endometriale. Se il sanguinamento è persistente vi è indicazione alla biopsia anche in assenza di ispessimento endometriale
- **Prelievo bioptico sotto isteroscopia o raschiamento:** il raschiamento si fa in una piccola percentuale di casi in cui l'emorragia non consente la corretta visualizzazione all'isteroscopia. Si fa un aspirato della mucosa endometriale (VABRA) (vi è indicazione a fare direttamente isteroscopia in caso di sanguinamento anomalo in caso di tp con tamoxifene* o sindrome di Lych tipo II, associata allo sviluppo di neoplasie ereditarie multiple, tra cui Ca endometriali)
- **Ecografia TV, RMN, TC** possono essere utili nella valutazione preoperatoria di una paziente con carcinoma endometriale già accertato istologicamente per valutare l'infiltrazione miometriale, e la eventuale diffusione extrauterina
- Non esistono biomarkers utilizzabili per la diagnosi, ma un **dosaggio sierico elevato di Ca 125** deve far sospettare una diffusione extra-uterina di malattia

ISTEROSCOPIA E TERAPIA CON TAMOXIFENE*

Particolare indicazione all'isteroscopia è la terapia con Tamoxifene (ca mammella), in quanto, avendo effetti pro-estrogenici al livello uterino, le donne presentano un'incidenza doppia o tripla di sviluppare il Ca endometriale. Il Tamoxifene inoltre determina un falso ispessimento dell'endometrio, perché determina edema ed ipertrofia del tessuto connettivo subendometriale, mentre l'endometrio è in realtà atrofico. E' perciò inutile in queste donne eseguire l'Eco TV, si passa subito all'isteroscopia in presenza di sanguinamento anomalo

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

- **Adenocarcinoma endometrioides** 85%
- **Carcinoma adenosquamoso** 2-7%
- **Carcinoma a cellule chiare** 1-5%
- **Adenocarcinoma sieroso-papillifero** 5%

STADIAZIONE FIGO 1988

- **Stadio 1a:** tumore limitato all'endometrio
- **Stadio 1b:** invade < 50% del **miometrio**
- **Stadio 1c:** invade = o > 50% del miometrio
- **Stadio 2a:** interessamento della **cervice**, ma limitato alle ghiandole

- **Stadio 2b:** invasione dello stroma della cervice
- **Stadio 3a:** il tumore coinvolge la sierosa e/o gli annessi e/o la citologia peritoneale positiva
- **Stadio 3b:** metastasi vaginali
- **Stadio 3c:** metastasi ai linfonodi pelvici e paraortici
- **Stadio 4a:** il tumore coinvolge la vescica e/o la mucosa intestinale
- **Stadio 4b:** metastasi a distanza (es polmone, osso, fegato) inclusi i linfonodi intraaddominali e/o inguinali (per metastatizzazione anterograda a partire dai linfonodi pelvici)

STADIAZIONE FIGO 2009

- **Stadio 1a:** confinato all'endometrio o invasione del miometrio < 50%
- **Stadio 1b:** invasione del miometrio > o = 50%
- **Stadio 2:** invasione dello stroma cervicale
- **Stadio 3a:** invasione della sierosa e/o degli annessi (è stata tolta la citologia peritoneale positiva)
- **Stadio 3b:** invasione vaginale o parametricale
- **Stadio 3c1:** invasione linfonodi pelvici
- **Stadio 3c2:** invasione linfonodi aortici + linfonodi pelvici
- **Stadio 4a:** invasione della mucosa rettale e/o vescica
- **Stadio 4b:** metastasi a distanza (incluse metastasi intraaddominali e/o linfonodi inguinali positivi)

CLASSIFICAZIONE

Esistono 2 varianti di carcinoma endometriode, che si distinguono dal punto di vista clinico, ePIDemiologico, patogenetico e prognostico:

- **Carcinoma endometriode di tipo 1**
 - **85-90% dei carcinomi endometriali**
 - **Solitamente ben differenziato** (endometriode), quindi nasce dall'endometrio ed ha una struttura simile all'endometrio
 - Origina da **iperplasia atipica endometriale** (lesione preneoplastica)
 - **P53 wild-type, associato a mutazioni PTEN, PI3K, K-Ras e beta catenina**
 - **Estrogeno-dipendente**
 - **Fattori di rischio: classici:**
 - **Menarca precoce e menopausa tardiva:** le fasi estreme della vita riproduttiva sono caratterizzate maggiormente da cicli anovulatori, in cui le cellule della granulosa, stimulate dall'LH, producono androgeni, convertiti dalle aromatasi in estrogeni. La mancanza di feedback negativo che porta all'ovulazione fa sì che vi siano alti livelli di estrogeni in circolo, senza progesterone, quindi un'eccessiva stimolazione proliferativa endometriale
 - **Nulliparità ed infertilità**
 - **PCOS:** in quanto è una condizione di anovulatorietà, con eccesso di estrogeni non compensati dal progesterone, ed inoltre vi è iperinsulinemia
 - **obesità,** dopo la menopausa gli estrogeni sono prodotti per aromatizzazione periferica degli androgeni: l'85% delle aromatasi si trova a livello del tessuto adiposo; questo spiega la maggior concentrazione di estrogeni in circolo nelle donne obese
 - **DM** l'insulina infatti è un fattore di crescita, quando in eccesso è uno stimolo trofico per l'endometrio
 - **ipertensione**
 - **Tamoxifene**
 - **Età di insorgenza circa 50 anni**
 - **Prognosi migliore**
 - **Tipi istologici: adenocarcinoma endometriode,** con diverse varianti istologiche
- **Carcinoma endometriode di tipo 2**

- 10-15% dei carcinomi endometriali
- Scarsamente differenziato (non endometrioidi)
- **P53 mutato**
- Origine da atrofia endometriale
- Non è estrogeno dipendente
- Fattori di rischio non classici
- Età di insorgenza circa 60 anni
- Prognosi peggiore
- Tipi istologici:
 - Adenocarcinoma sieroso-papillifero
 - Adenocarcinoma a cellule chiare
 - Carcinosarcomi (o tumori maligni misti mulleriani)

STADIAZIONE

- **Grado di differenziazione:**
 - G1 neoplasia differenziata,
 - G2 moderatamente differenziata,
 - G3 indifferenziata;
- **grado di infiltrazione miometriale:**
 - M0 interessato solo endometrio,
 - M1 infiltrazione fino al terzo interno del miometrio,
 - M2 interessati i due terzi interni,
 - M3 infiltrato il terzo esterno del miometrio

La probabilità di presenza di metastasi linfonodali pelviche e para-aortiche è direttamente proporzionale a questi due parametri

TERAPIA

- **isterectomia totale con salpingo ooforectomia bilaterale** in laparoscopia o chirurgia robotica. In caso di donne giovani, età minore di 45aa, con tumore endometrioidi ben differenziato e poco esteso si possono preservare le ovaie
- **La linfadenectomia** viene utilizzata solo nei tumori a rischio intermedio o avanzato, in quanto quelli a basso rischio di interessamento linfonodale (G1, G2, M1, M2) non dà benefici
- **Linfonodo sentinella** Si sta diffondendo anche in questo tipo di neoplasie l'utilizzo del linfonodo sentinella che consiste nell'iniettare un tracciante nella sede del tumore, in questo caso a livello del collo dell'utero e con una luce intraoperatoria se ne controlla l'eventuale diffusione, il linfonodo sentinella è quello che drena per primo il tumore, nel caso sia visibile (ha captato il tracciante) viene asportato ed analizzato in maniera estemporanea
- **Controllo peritoneale** in caso di carcinoma endometriale di tipo II, soprattutto quelli sierosi papillari, che tendono a diffondere anche per via peritoneale
- **Radioterapia esterna pelvica post-chirurgica**
- **Chemioterapia in stadi avanzati del tumore:** cisplatino, doxorubicina e taxolo ma presentano neurotossicità periferica come effetto collaterale invalidante e scarsamente reversibile; utilizzando invece carboplatino e taxolo si riducono gli effetti neurotossici mantenendo la stessa efficacia

CLASSIFICAZIONE MOLECOLARE

- **tumori ultramutati:**
 - endometrioidi
 - grado G1-G3
 - prognosi buona;
- **tumori con un alto numero di mutazioni**
 - endometrioidi

- Grado G1-G3
- Prognosi intermedia
- instabilità dei microsatelliti
- **tumori con una frequenza di mutazione più bassa,**
 - endometrioidi
 - prognosi intermedia;
- **tumori con bassa frequenza di mutazioni**
 - prevalentemente a carico di p53,
 - istologia sierosa o endometrioide o mista
 - grado G3
 - prognosi cattiva

Quindi si possono distinguere tre principali approcci terapeutici che si sommano all'intervento chirurgico:

- pazienti con rischio basso o intermedio (75% dei casi): non necessitano di terapia adiuvante;
- Rischio intermedio: brachiterapia
- Rischio alto: radioterapia esterna pelvica a cui si può aggiungere la chemioterapia

PATOLOGIA OVARICA BENIGNA (OVAIO)

OVAIO NORMALE (ECOGRAFIA)

- In età fertile è una struttura laterale all'utero (12 cm³)
- Eco: presenza di aree cistiche riferibili a follicoli o per la presenza del corpo luteo (con ricca vascolarizzazione periferica, con aspetto a "ring of fire")
- Età postmenopausale: l'ovaio assume ecogenicità uniforme, senza aree cistiche od ecodense
Diminuiscono le dimensioni A volte non sono ecograficamente visibili
- Età pediatrica: nell'infanzia hanno dimensioni medie di 1,2 cm³ Fino a 5-6 anni hanno aspetto omogeneo
Fino a 10-12 anni presentano follicoli < 9 mm diam Dopo assumono spesso aspetto ecografico di ovaie multicistiche
- pubertà: negli anni post-menarcali le formazioni cistiche hanno dimensioni maggiori, non sono periferiche e lo stroma ha un'ecogenicità normale (**ovaio multifollicolare**) da non confondere con la policistosi ovarica

PATOLOGIA OVARICA BENIGNA

- funzionale:
 - **cisti follicolari**
 - **cisti luteiniche**
 - **cisti tecoluteiniche**
 - **PCOS**
- Organica:
 - **endometriosi**
 - **neoplastica**: cistoadenomi e cisti dermoidi

CISTI OVARICHE

CISTI FOLLICOLARE

- Tipiche **dell'età fertile** Rare in menopausa e legate ad ovulazione sporadica
- La diagnosi spesso è **accidentale**
- **Patogenesi**: mancata rottura di un follicolo ooforo e sovradistensione per accumulo di liquor
- **Ecografia**: anecogene Da 3-10 cm, uniloculate, uniche o multiple, superficie regolare a margini netti
- Sono avascolari Regrediscono spontaneamente o con terapia contraccettiva (perché inibisce le gonadotropine, ma non vi sono studi che ne comprovino l'efficacia)

- **Diagnosi differenziale:** cistoadenoma sieroso (che non regredisce)
- Raramente le cisti follicolari possono rompersi e causare addome acuto; se la rottura coinvolge qualche vaso, si possono avere segni e sintomi di ipotensione

CISTI LUTEINICA

- Formazione di un **ematoma o liquido sieroematrico** dentro il **corpo luteo** che non va incontro a regressione dopo i 12-14 giorni fisiologici
- Può essere **liquida o mista**, la parete è ispessita rispetto alle cisti follicolari
- I contorni **non sono netti, mal definiti, irregolari** per i coaguli adesi alle pareti
- I setti sono **sottili o spessi**, riferibili a **tralci di fibrina**
- C'è tipicamente una **vascolarizzazione periferica** (ring of fire)
- Spesso ha **attività endocrina**, produce progesterone e determina **alterazioni del ciclo mestruale**
- Non si attua nessun trattamento farmacologico, si segue semplicemente l'evoluzione nel tempo che dovrebbe portare ad una riduzione fino alla scomparsa della formazione
- Spesso la presentazione avviene con la **rottura, l'emoperitoneo e l'addome acuto**

CISTI TECOLUTEINICHE

- si formano in presenza di **mola vescicolare, corionepitelioma, gravidanza multipla, stimolazione dell'ovulazione (PMA)**
- Gli annessi sono aumentati di **volume bilateralmente** (con ovaie di grandi dimensioni >9cm) **con numerose formazioni cistiche** Le cisti sono caratterizzate da aree solide, liquide e spesso tralci Possono assomigliare alle luteiniche ma hanno un contenuto di liquido maggiore e dimensioni maggiori
- È causata da un **aumento di produzione di beta-HCG**, ormone con azione LH-simile prodotto dal trofoblasto: in condizioni normali stimola la formazione del corpo luteo gravidico che aumenta la produzione di progesterone il quale induce la trasformazione deciduale dell'endometrio, necessaria per l'attecchimento della gravidanza
- Nelle forme più gravi si instaura la **sindrome da iperstimolazione ovarica con ascite, versamento pleurico, squilibrio elettrolitico**

SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO PCOS

- è un disordine endocrino caratterizzato da **anovulazione ed iperandrogenismo**
- **Testosterone, Androstenedione** di origine ovarica
- Aumento del rapporto **LH/FSH**
- **Aumentata frequenza dei picchi di GnRH**, un aspetto critico e fondamentale per la completa espressione della PCOS

ENDOMETRIOSI

- È caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale al di fuori della cavità endometriale stessa
 - **adenomiosi o endometriosi interna:** il tessuto endometriale è localizzato all'interno del miometrio, con un quadro simile alla fibromiomasiosi, con utero irregolare e duro
 - **endometrioma o endometriosi esterna:** che colpisce strutture diverse dall'utero come il peritoneo e le ovaie

CARATTERISTICHE CLINICHE:

- nel 20-25% dei casi è asintomatica e diagnosticata casualmente
- dolore pelvico cronico e dismenorrea: mestruazione dolorosa, con dolore di tipo funzionale spasmodico, che tende a peggiorare alla fine (dd **dismenorrea primaria**)
- Dispareunia
- Sterilità 30-35%
- Menorragia: Cicli mestruali brevi, ininterrotti, abbondanti
- Dolenzia pelvica gravativa

- Endometriosi del collo: cervicorragie lievi post-coitali
- Lesioni coliche endometriosiche: alterazioni dell'alvo, dolore colico che coincide con la mestruazione, defecazione dolorosa, ematochezia
- Endometriosi vescicale: disuria, ematuria
- L'assunzione di contraccettivi è protettiva
- E' una **patologia estrogeno-dipendente** è infatti assente prima della pubertà, compare in età fertile, regredisce durante la gravidanza e migliora in post- menopausa perché diminuiscono gli estrogeni
- **Fattori di rischio: nulliparità, menarca precoce** (la gravidanza ha funzione protettiva: in caso di patologia in atto è correlata con il miglioramento della sintomatologia)

IPOTESI EZIOPATOGENETICHE:

- **Metaplasia celomatica:** sviluppo in situ per metaplasia celomatica (struttura embriologica che ricopre la superficie peritoneale, indifferenziata, che può differenziarsi in tessuto endometriale)
- **Mestruazione retrograda:** ipotesi più accreditata in quanto permette di spiegare quasi tutte le localizzazioni I detriti mestruali contengono cellule vitali e capaci di trapiantarsi su strutture pelviche, quindi invece di dirigersi verso il collo dell'utero e della vagina, raggiungono per via retrograda transtubarica le ovaie o la cavità peritoneale e si impiantano in questa sede

FATTORI IMMUNOLOGICI PREDISPONENTI:

Le cellule endometriali attecchiscono in cavità addominale al livello del connettivo (che raggiungono mediante attività litica), ciò è favorito da un calo dell'attività immunologica

- inibizione immunità cellulo-mediata contro le cellule endometriali
- deficit funzionale (non quantitativo) delle cellule NK
- Attività dei monociti-macrofagi peritoneali maggiore
- Aumentata concentrazione dei fattori di crescita e citochine che inducono proliferazione degli impianti ectopici ed interferiscono con gli eventi riproduttivi precoci (riduzione motilità e fagocitosi di spermatozoi)

FISIOPATOLOGIA

- **L'infiammazione** data dal tessuto endometriale al di fuori della cavità endometriale (determinata soprattutto dai processi di micromestruazione) determina:
 - **aderenze a livello delle tube**, con conseguente ostruzione tubarica,
 - **aderenze delle anse intestinali** con alterato movimento peristaltico e sviluppo di sintomatologia dolorosa anche al di fuori della mestruazione
- **Neurogenesi:** i **focolai endometriosici** producono nerve growth factor quindi si verifica l'innervazione delle zone aderenziali che a sua volta contribuisce alla sintomatologia dolorosa
- **L'infertilità** è causata da:
 - **Ostruzione meccanica tubarica per sequele aderenziali**
 - **Aumento di PGF2a:** alterazione funzionale della motilità tubarica e steroidogenesi della fase luteinica
 - **Luteinizzazione follicolare precoce**
- **Nel liquido peritoneale** fattori infiammatori influenzano negativamente la motilità degli spermatozoi e la fertilizzazione dell'ovocita

CLASSIFICAZIONE CLINICA

- **peritoneale:**
 - è la prima localizzazione della malattia
 - dopo l'impianto si crea una rete vascolare, si instaurano i processi infiammatori e di fibrillogenesi e gli impianti vanno incontro a micro-mestruazioni
 - le micromestruazioni determinano un accumulo di pigmento emosiderinico che verrà fagocitato dai macrofagi di cui l'infiltrato infiammatorio è ricco I macrofagi carichi di emosiderina (**siderofagi o**

cellule pseudoxantomatose) sono marker di questa patologia, e determinano una colorazione bluastra delle lesioni

- nella fase iniziale: stato infiammatorio con dismenorrea (dolore funzionale spasmodico che beneficia del trattamento con FANS e inibitori di cox-2)
- Nelle fasi più avanzate: si affiancherà alla dismenorrea il **dolore pelvico cronico e dispareunia profonda** perché sarà prevalente la componente di dolore causata dallo stiramento di aderenze con l'intestino e con la parete addominale e dalla produzione del nerve growth factor
- **ovarica:**
 - **cisti al cioccolato:** contenente materiale **denso e piceo**, (sangue degradato), più frequente a sx
 - generalmente monolaterali
 - vanno trattate chirurgicamente quando > 4 cm
- **profonda (o retto-vaginale):**
 - Le localizzazioni più frequenti sono la parte posteriore del legamento largo dell'utero, il cavo del Douglas, il retto e i legamenti utero-sacrali
 - lesioni che si associano frequentemente a reazioni fibrose e in cui abbiamo la comparsa di due condizioni estremamente invalidanti per la donna (oltre a dismenorrea e dolore pelvico cronico): la dispareunia profonda cioè al momento della penetrazione si verifica una dilatazione del fornice posteriore e del tessuto paracervicale (molto dolorosa, può portare ad un ostacolo quasi totale dell'attività sessuale) e la dischezia catameniale in cui la donna ha forte dolore durante la defecazione associato in alcuni casi a perdite ematiche
 - Gli impianti del tessuto endometriale a questo livello possono approfondirsi nella parete vaginale e nella parete rettale Sul versante vaginale all'esame colposcopico sono riconoscibili delle vegetazioni polipoidi o dei noduli bluastri, sul retto invece si creano delle condizioni che possono dare problemi di diagnosi differenziale con patologie intestinali o carcinomi
- **vescicale:**
 - non molto frequente
 - Viene distinta una forma con localizzazione vescicale sul muscolo detrusore che può essere associata ad una sintomatologia di tipo emorragico catameniale, quindi una perdita ematica vescicale con ematuria periodica e una forma che si presenta con un nodulo paraureterale che può comprimere l'uretere causando idroureteronefrosi
- **extrapelvica** (pleurica o polmonare): sono rare

DIAGNOSI

- **anamnesi**
- **esame obiettivo:** dolorabilità nel cavo del douglas, noduli nello scavo pelvico, tumefazione ovarica non mobile di consistenza duro-lignea
- **laparoscopia esplorativa + istologia** per la diagnosi definitiva (non più necessaria per iniziare la terapia medica, se la sintomatologia è chiara) All'istologia si reperta un epitelio ghiandolare, stroma endometriale e siderofagi Si dà un punteggio sulla base di ciò che viene visualizzato durante la laparoscopia:
 - stadio 1 endometriosi minima
 - stadio 2 endometriosi lieve
 - stadio 3 endometriosi moderata
 - stadio 4: endometriosi severa
- Cistoscopia o rettocolonscopia: in presenza di disturbi particolari, quali rettorragia, ematuria catameniale...
- **Ecografia:** cisti endometriosa è facilmente riconoscibile durante l'ecografia per la presenza degli agglomerati di emosiderina, appare come una formazione sferica ovoidale con contenuto ipoecogeno o finemente corpuscolato con pareti sottili e concrezioni di emosiderina

- **Ca-125** è un marker del tumore ovarico, espressa dall'epitelio celomatico durante la fase embrionale di sviluppo viene anche prodotto, seppur in concentrazione più bassa, dall'endometriosi. Quindi valori tra 50- 100 KU/L (valori più bassi rispetto alla trasformazione neoplastica) si possono ritrovare in donne affette da endometriosi

TERAPIA

- FANS e inibitori COX2
- Progestinici
- Contraccettivi orali (dienogest – agonista progestinico usato nei contraccettivi orali combinati – con attività anti-androgenica. Si lega debolmente ai recettori progestinici. Agisce inibendo il picco preovulatorio dell'LH ed abolisce la secrezione del progesterone ovarico)
- GnRH agonisti
- Danazolo
- Chirurgica: in caso di infertilità, dolore non responsivo ai farmaci, endometrioma > 4cm

DOLORE PELVICO CRONICO (DIAGNOSI DIFFERENZIALE)

CAUSE GINECOLOGICHE

- **Patologie uterine:** Malformazioni uterine, Adenomiosi (endometriosi interna), Stenosi cervicale, IUD (spirale mal tollerata dalla donna), Mioma uterino sottosieroso che causa problemi di compressione, Prolasso genitale
- **Patologie extrauterine:** Sindrome aderenziale, PID cronica, Salpingite o endometrite sostenuta da Chlamydia, Gravidanza extrauterina, TBC genitale, varicocele pelvico: condizione difficilmente evidenziabile in sede preoperatoria ma viene riscontrato alla laparoscopia, Rottura e lacerazioni delle strutture parametriali del ligamento largo dell'utero in seguito ad interventi ostetrici per parti vaginali con utilizzo di forcipe (oggi condizione non più riscontrata)

CAUSE EXTRAGINECOLOGICHE

- **Cause gastrointestinali:** Carcinoma del colon, Diverticoliti, Morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa, Stipsi, Ernie, Strozzamento anse intestinali
- **Cause urologiche:** Cistite interstiziale, Cistite da radioterapia, Cistite acuta ricorrente, Neoplasie vescicali, Sindrome uretrale, Diverticolo uretrale
- **Cause ortopediche:** patologia discale che interessa il nervo otturatorio, spondilite anchilosante sincondrosi sacro-iliache con dolore riferito in cavità pelvica, neoplasie della colonna vertebrale o nervo sacrale, fibromiosite, lombalgia
- **Cause di altra natura:** Herpes zoster: se colpisce i dermatomeri che interessano la superficie bassa dell'addome dà un dolore violento in sede pelvica creando problemi di diagnosi differenziale perché le lesioni cutanee scompaiono in due/tre giorni e quindi possono non essere osservate dal clinico

TUMORE BENIGNO DELL'OVAIO

- **Tumori dell'epitelio di superficie**
- **Tumori a cellule germinali**
- **Tumori stromali e dei cordoni sessuali** sono tumori che originano dalla teca, dalla granulosa e dalle cellule di Leydig e del Sertoli

TUMORE DELL'EPITELIO DI SUPERFICIE (OVAIO):

Deriva **dai dotti di Muller**, a loro volta derivati dal **celoma primitivo**. I dotti, nel corso della vita embrionale, hanno la capacità di evolvere in strutture epiteliali di diverso tipo (hanno multipotenzialità evolutiva)

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

Più frequenti:

- **Tumori sierosi: cistoadenoma sieroso** (più frequente)
 - Sono **benigni o borderline** fino al 75% dei casi

- Età di insorgenza: **20-50 anni**
- **Cisti fibrosa, uniloculata, contenuto liquido-sieroso, tra 10-15 cm con parete sottile e liscia, con piccole proiezioni papillifere** Ha caratteristiche simili, almeno fino a quando le dimensioni sono limitate, alla cisti follicolare. Una differenza rispetto alla cisti follicolare è che la parete risulta nella cisti liscia e sottile, mentre nella neoplasia ha delle proliferazioni papillari avascolari
- **A volte è bilaterale**
- **Se è borderline aumentano le proiezioni papillifere e la parete è ispessita**
- **Vi è una scarsa vascolarizzazione periferica a resistenza elevata ed a volte vi sono alcuni vasi nei setti**
- Con il termine **cistoadenoma** si fa riferimento alla benignità della componente epiteliale anche se la componente connettivale per un certo grado è sempre presente; se quest'ultima diventa particolarmente rilevante si definisce la lesione più propriamente di cistoadenofibroma
- **Tumori mucinosi**
 - Fino all'80% sono **benigni o borderline**
 - Sono **rari** e più spesso sono **monolaterali** Possono raggiungere dimensioni notevoli
 - Sono multiloculati con **fluido filante, gelatinoso**
 - Hanno fini **sepimentazioni interne** e **bassa ecogenicità** per la presenza di mucina
 - Sono più comuni tra la 30-50 anni
 - Complicanza nel 2%-5% dei casi: **pseudomixoma peritonei**: tumori mucinosi intraperitoneali disseminati e asciti mucinose nell'addome e nel bacino
 - Non è infrequente trovare, nel tumore mucinoso, aree dagli aspetti benigni, borderline, e maligni contemporaneamente
- **tumore di brenner:**
 - tumore fibroso ma che contiene al suo interno cellule epiteliali simili a quelle dell'epitelio di transizione delle vie urinarie (dal bacinetto renale alla vescica)
 - Nella maggior parte dei casi si tratta di forme benigne che possono raggiungere i 30cm, solo eccezionalmente di tumori borderline o maligni

TUMORE GERMINALE DELL'OVAIO o A CELLULE GERMINALI

Teratomi:

- **Maturi (benigni)**
 - Sono **il 90%** dei tumori a cellule germinali
 - Più frequentemente **Cistici, "cisti dermoidi"** Derivano dalla differenziazione in **senso ectodermico della cellula germinale totipotente**
 - Età fertile, 25% postmenopausa
 - Sono bilaterali nel 10-15% dei casi
 - Sono **uniloculari con peli e sebo all'interno, abbozzi dentari, focolai calcifici, tesstiroideo, osso**
 - 1% subiscono una **trasformazione maligna**
 - Dimensioni: da 3 a 10 cm di diametro
 - Spesso è **asintomatico e si può torcere**
 - **Quadro ecografico caratteristico:** da un lato della cisti emerge la papilla dermoide al cui interno ci sono i tessuti di diversa natura. Formazione rotonda, ovalare, solida ad ecogenicità disomogenea
 - **Doppler:** scarsa vascolarizzazione periferica con resistenza elevata, assenza di segnale nelle zone iperecogene
- **Immaturo (maligni)**
- **Monodermici o specializzati (benigni)**

TUMORE STROMALE: FIBROTECOMA

- Da fibroblasti e da cellule della teca
- Sono ormonalmente inattivi, unilaterali nel 90% dei casi

- Possono causare la Sindrome di Meigs: **idrotorace ed ascite**

TUMORE MALIGNO DELL'OVAIO

CLASSIFICAZIONE

Tumori primitivi:

- **Tumori epiteliali** (carcinoma ovarico) (> 90% delle neoplasie ovariche maligne)
- **Tumori germinali** (5%)
- **Tumori stromali e dei cordoni sessuali** sono tumori che originano dalla teca, dalla granulosa e dalle cellule di Leydig e del Sertoli (4%)

Tumori secondari: il più noto è quello di Krukenberg, metastasi di tumori dello stomaco o, in generale, del tubo digerente

TUMORE EPITELIALE: CARCINOMA OVARICO

- Origina dalle **cellule epiteliali** che rivestono la superficie delle ovaie
- Rappresenta oltre il 90% dei tumori maligni dell'ovaio
- È il più comune tumore ovarico

CLASSIFICAZIONE PER GRAVITA'

- **benigno**
- **border-line**
- **maligno**

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA:

- **Sieroso**
- **Mucinoso**, che riproducono le cellule dell'epitelio cervicale
- **Endometriode**
- **Di Brenner**, hanno un importante componente connettivale (dd con fibroma ovarico) Le cellule ricordano quelle dell'epitelio transizionale delle vie urinarie
- **A cellule chiare**
- **Indifferenziato**
- **Misto**

EPIDEMIOLOGIA:

- piuttosto infrequente nel mondo occidentale: 11-14 casi su 100000 donne (frequenza addirittura inferiore al tumore dell'endometrio) ma ha un'alta mortalità: infatti si manifesta clinicamente solo **in fase tardiva ed in maniera subdola**,
- inoltre **non esistono screening efficaci per la prevenzione** ed ha un'**evoluzione molto veloce** (malignità elevata)
- Nel 70-80% dei casi arrivano alla diagnosi quando c'è già **diffusione peritoneale** (stadio 3 e 4)
- Ogni anno di ovulazione in più aumenta il rischio neoplastico del 6%; infatti l'ovulazione crea soluzione di continuo coperta dell'epitelio ovarico circostante, si formano delle cisti inclusionali, che possono andare incontro a trasformazione neoplastica

MANIFESTAZIONI CLINICHE:

- In fase iniziale non ci sono segni o sintomi particolari
- Generalmente rispetto al tumore ovarico benigno si presenta come una **massa a superficie irregolare a consistenza duro-lignea** (non parenchimatosa-elastica come una ciste)
- Possono accompagnarsi **ad ascite** (la presenza di ascite nella maggior parte dei casi si associa ad un franco carcinoma ovarico)
- Tardivamente invece si presenta con **sintomi aspecifici quali:**
 - **Sensazione di distensione addominale, algia addomino-pelvica, con fastidio, ripienezza, crampi** (spesso confusi per sintomi funzionali)

- **Disturbi vaghi gastroenterici come la dispepsia**
- **Disuria se compressi uretere e vescica**
- **Dispnea sia per la distensione addominale e delle anse intestinali, sia per l'ascite** che possono limitare il diaframma rendendo più difficile la respirazione, sia per l'eventuale versamento pleurico

DIFFUSIONE

- Diffusione **per contiguità** agli organi vicini
- Diffusione **trans-peritoneale**: (tipica) avviene quando le cellule tumorali con caratteristiche clonali si staccano dalla superficie ovarica e cadono per la forza di gravità nella pelvi, nel cavo di Douglas Le cellule raccolte nel Douglas seguendo il flusso del liquido peritoneale possono così risalire lungo le docce para-coliche (tra colon sx e dx e parete dell'addome e lungo le radici del mesentere e del mesocolon potendo attecchire lungo tutto il peritoneo creando dei foci metastatici Possono raggiungere:

- **le sezioni destre dell'addome fino al cavo del Morrison** (sulla superficie dell'emidiaframma destro) questa diffusione è un pochino più importante in quanto la doccia parietocolica dx è più grande e a sinistra il ligamento frenocolico ne limita la diffusione
- **le sezioni di sinistra raggiungendo l'emidiaframma sinistro**

Il raggiungimento del diaframma è importante perché qui ci sono canalini linfatici che mettono in comunicazione il **peritoneo con la cavità pleurica** Quando queste cellule proliferano negli sbocchi occludono i canalini comportando **ascite** e promuovendo la **neoangiogenesi** Infine alcuni canalini non vengono bloccati: le cellule possono raggiungere la superficie pleurica del diaframma e dare **versamento pleurico** (esordio può causare dispnea)

- Diffusione **linfatica**
- Diffusione **ematica**, meno frequente delle altre, indice di un comportamento particolarmente aggressivo del carcinoma In caso di **metastasi epatica**, se intraparenchimale significa che deriva da una diffusione ematica del carcinoma ovarico, se superficiale (sulla capsula di Glisson) invece deriva da una diffusione peritoneale

DIAGNOSI:

- **ecografia pelvica e trans-addominale** che ci mostrerà un'alternanza di zone ipoecogene e iperecogene (cioè zone solide e liquide) **sulla superficie dell'ovaio** che risulta irregolare con presenza di **papille aggettanti** all'interno dell'albero vascolare, e se presente anche **l'ascite**
- **Markers tumorali** Non sono tumore-specifici
 - **Alfa-feto-proteina** (aFP) aumenti significativi possono essere correlati a malattie epatiche (carcinoma epatico, epatite acuta, epatiti virali, cirrosi) e, meno frequentemente a tumori dell'apparato digerente, del polmone, dell'ovaio e del testicolo]
 - **Beta-HCG** – Gonadotropina corionica umana
 - **CA-125** glicoproteina prodotta durante la vita embrionale e derepresso in presenza di carcinoma dell'ovaio Presente nel 90% dei tumori dell'ovaio in stato avanzato, 50% dei casi intermedia Ma ha una sensibilità e specificità non ottimale Non è precoce e serve, soprattutto, per verificare l'andamento delle cure
 - **L'HE4 (Human EPIDidymis Protein 4)** è una glicoproteina che, nel carcinoma dell'ovaio, viene espressa in eccesso Più sensibile e specifica del CA-125 [*l'accoppiamento dei due markers permette di discriminare le patologie benigne a carico dell'ovaio da quelle maligne*]
- Esami di secondo livello sono:
 - **TC total body**
 - **RMN**
 - **PET**: non viene usata nella stadiazione ma solo nel follow up, talora è possibile usarla in sede pre-chirurgica se si fa una terapia chemio-adiuvante

STADIAZIONE FIGO 1988

- **Stadio I**, limitato alle ovaie:

- 1a se coinvolto solo un ovaio, citologia peritoneale negativa e capsula dell'ovaio integra
- 1b bilaterale
- 1c coinvolge anche la superficie esterna o con citologia peritoneale positiva A sua volta diviso in:
 - 1c1 se la causa della rottura della capsula è l'intervento chirurgico
 - 1c2 se già presente neoplasia sulla capsula ovarica (capsula rotta)
 - 1c3 se citologia peritoneale positiva
- **Stadio 2, diffuso:**
 - 2a: diffusione a utero o tube
 - 2b: diffusione agli altri tessuti pelvici
- **Stadio 3**, ha interessato il peritoneo extradiaframmatico o linfonodi retro-peritoneali
 - 3a ci sono metastasi peritoneali microscopiche (le vede solo l'AP all'esame dei pezzi operatori);
 - 3b impianti sulla superficie peritoneali sono visibili all'apertura e inferiori ai 2 cm;
 - 3c superiori
- **Stadio 4:** metastasi a distanza compresa citologia pleurica positiva, o se metastasi epatiche o splenica

CLASSIFICAZIONE ATTUALE

- **Tumori di Tipo 1 (20-25%):** sono tumori a crescita lenta che sono diagnosticati in stadio iniziale, originano da una lesione tumorale borderline
 - tumori mucinosi: caratterizzati da mutazione di K-Ras o di B-Raf (mutuamente esclusive)
 - tumori endometrioidi ben differenziati: hanno mutazioni di PTEN, B-catenina
 - carcinoma cellule chiare: mutazione gene ARIDIA
 - tumori sierosi di basso grado: caratterizzati da mutazioni di K-Ras o di B-raf
- **Tumori di Tipo 2: (75-80%)** tumori molto aggressivi, che crescono rapidamente, sono diagnosticati in fase di diffusione peritoneale e per i quali non c'è una lesione precorritrice, chiaramente identificata (ab initio)
 - tumore sieroso papillare di alto grado
 - K endometriode di alto grado
 - Carcinosarcoma
 - tutti gli indifferenziati

Sono caratterizzati da mutazione di p53 e frequentemente anche BRCA

FATTORI DI RISCHIO

- **nulliparità**
- **menarca precoce**
- **menopausa tardiva**
- **familiarità:** il 10% dei tumori dell'ovaio sono ereditari, il resto sono sporadici I tumori genetici sono per il 95% dei casi dovute a mutazioni di BRCA 1 e 2 BRCA1 e 2 sono proteine capaci di riparare il danno genetico

FATTORI PROTETTIVI

- **pluriparità,**
- **pillola anticoncezionale** (per inibizione dell'ovulazione con riduzione delle cisti inclusionali), soprattutto quelle a più alto contenuto progestinico La pillola è un ottimo chemiopreventivo: riduce significativamente il rischio di cancro ovarico, anche nelle donne BRCA mutate (riduce il rischio del 50%, anche se aumenta il rischio di tumore della mammella, benchè non in maniera significativa)

PATOGENESI

- **Carcinoma sieroso papillare di alto grado:**
 - **il più frequente,**
 - nasce da alterazioni a carico della tuba di Falloppio (dalla fimbria), ovvero da lesioni chiamate **STIC (serous tubal intraepithelial carcinoma)**

- Le cellule alterate, esfoliando dalla tuba, impiantano sull'ovaio perchè è vicino Questo spiega anche perchè frequentemente dissemina al peritoneo, perché sono falliti i tentativi di screening (l'ovaio è normale) e perchè l'ovosalpingectomia bilaterale riduce, ma non azzera il rischio di tumore: cellule possono anche essere già iniziate ma non impiantate, dando carcinomi papillari primitivi del peritoneo, del tutto uguale a quelli ovarici
- **Carcinomi di basso grado**: si pensa che possano derivare da **cellule ovariche**
- **Carcinomi endometrioidi e a cellule chiare**:
 - sembrano avere patogenesi affine all'endometriosi (quindi da frustoli endometriali per mestruazione retrograda che raggiungono un ovaio)
- **Carcinoma mucinoso**:
 - potrebbero nascere **direttamente dall'epitelio ovarico**, in particolare da una **metaplasia cubo-ovarica**
 - All'interno di un tumore mucinoso vi possono essere aree benigne, borderline e maligne: è un grande tumore, e l'esame fatto in sala operatoria non dirime la gravità del tumore
 - Il carcinoma mucinoso bilaterale è eccezionalmente raro, è più probabile che siano metastasi di un tumore del colon
 - La maggioranza, quindi nascerebbe da strutture extraovariche

PREVENZIONE

- Nelle donne portatrici di **mutazione BRCA1/2**: uso periodico pillola e ovosalpingectomia bilaterale all'età di 35 anni o una volta completato il desiderio riproduttivo riduce del 95% il rischio di cancro ovarico (c'è ancora la possibilità di tumore apparentemente primitivo del peritoneo di provenienza ovarica del 4-5% dei casi); si ha inoltre un vantaggio netto per la riduzione di incidenza e mortalità da cancro mammario D'altra parte l'ovosalpingectomia bilaterale significa perdere la fertilità, aumento rischio cardiovascolare e menopausa precoce
E' stata proposta una strategia che consiste in un intervento ritardato: a 35/40 anni viene proposta la **salpingectomia bilaterale con ovariectomia dilazionata** che viene effettuata a 50 anni Il vantaggio è di non toccare la funzione ovarica e quindi le relative problematiche menopausali sessuali e cardiovascolari, si conserva per la donna la possibilità di procreare con tecniche di fecondazione assistita in quanto è in condizione di sterilità tubarica L'inconveniente è innanzitutto che presuppone due interventi chirurgici: ma poi non è ancora certo che questo approccio riduca l'incidenza e la mortalità di cancro ovarico

TERAPIA:

- In presenza di una **massa ovarica sospetta** si esegue **l'intervento chirurgico**, si preleva il liquido peritoneale e si manda poi al laboratorio per le valutazioni citologiche Fatto l'esame istologico estemporaneo:
 - se positivo (siamo nel caso di carcinoma ovarico ampiamente diffuso con carcinosi peritoneale e diffusione all'omento) si completa l'intervento chirurgico L'asportazione chirurgica interessa **tutte le lesioni macroscopicamente presenti in addome**
 - se negativo si effettua una **salpingectomia opportunistica** in pz non appartenenti a famiglie a rischio e ci si limita ad una **chirurgia conservativa** accompagnata ad una **terapia adiuvante** (nelle pz giovani desiderosa di prole e disposta a fare un follow up intensivo e se il tumore è di basso grado)
- **Chemioterapia**: carboplatino + taxolo + bevacizumab (farmaco antiangiogenetico, sia durante la chemioterapia che in mantenimento per 16 cicli complessivi)
- **Inibitori degli enzimi riparatori del DNA (PARP-inibitori)** se presente mutazione del gene BRCA 1/2

TUMORE GERMINALE

- tumori che nascono dalle **cellule germinali**

- maggior incidenza tra i **20 e i 22 anni**, (prima adolescenza e prima giovinezza) sono eccezionali dopo trent'anni
- **monolaterali**, bilaterali solo nel 10-15% dei casi

CLASSIFICAZIONE

- **disgerminoma** (ovarico) nasce dalla cellula germinale indifferenziata
- **germinoma** (extragonadi)
- **tumore del sacco vitellino**,
- **coriocarcinoma**
- **carcinoma embrionale**
- **teratoma che comprende forme mature** (cisti dermoide) **ed immature**

TERAPIA

- molto sensibili ai **regimi chemioterapici** (platino)
- **chirurgia conservativa**, cioè l'asportazione della gonade affetta, con **stadiazione chirurgica peritoneale** (si asportano solo i linfonodi retroperitoneali di Baretty) e **resezione chirurgica peritoneale** Sono forme che non hanno tendenza a diffusione linfatica, ad eccezione del disgerminoma, che richiede dissezione linfonodale, come anche il seminoma, che è il prevalente tumore nel maschio Quindi si fa chirurgia conservativa e quando necessario chemioterapia

TUMORE DELLO STROMA E DEI CORDONI SESSUALI

- originano dallo **stroma gonadico** (tessuto di sostegno dell'ovaio)
- picco di incidenza tra i **50 i 55 anni** però si riscontrano raramente anche in età fertile e ancora più raramente in età pre-pubere,

SINTOMATOLOGIA

- **addome acuto**,
- **sindrome paraneoplastica** da stimolazione ormonale: iperestrogenismo:
 - se insorge dopo la menopausa abbiamo una condizione di produzione estrogenica fasica, che stimola la produzione dell'endometrio, seguita poi da uno sfaldamento dello stesso, quindi avremo dei picchi irregolari e la **ricomparsa di uno stitilicidio ematico**
 - Se invece insorge in età fertile sarà una produzione ormonale irregolare che si sovrappone a quella fisiologica dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonade, quindi si instaureranno dei **sanguinamenti uterini irregolari**
 - Se insorge in pre-pubertà avremo un quadro di pseudo-pubertà: cioè avremo un **flusso simil-menstruale**, in più ci sarà lo sviluppo precoce di caratteri sessuali secondari di tipo femminile
- **nei tumori delle cellule del Sertoli e di Leydig**, anche in questo caso quasi esclusivamente monolaterali, prevale la **produzione di androgeni**: blocco ovulatorio, atresia follicolare, amenorrea, atrofia delle mammelle e successivamente un fenomeno di virilizzazione, con irsutismo, distribuzione del pilizio e del grasso tipicamente maschile, ma soprattutto quel che è peggio è la modificazione del tono della voce: se si interviene precocemente tutti questi sintomi regrediscono tranne che le modificazioni del timbro della voce, che sono irreversibili

ADDOME ACUTO GINECOLOGICO

Le **cause più comuni** sono:

- Gravidanza extrauterina;
- Torsione/rottura di cisti ovarica;
- Malattia infiammatoria pelvica (PID);
- Complicanze acute del fibroma

Le cause di addome acuto **nella gravidanza** sono:

- Gravidanza extrauterina;

- Distacco intempestivo di placenta (3° trimestre)
- Patologia infiammatoria nel puerperio: annessite, parametrite acuta;
- Necrosi di leiomioma
- Rottura dell'utero;
- Appendicite acuta;
- Ileo meccanico;
- Rottura aneurisma di una piccola arteria addominale

GRAVIDANZA EXTRAUTERINA

Insieme alla minaccia d'aborto e alla mola vescicolare, è una delle cause di metrorragia ostetrica nel primo trimestre

Normalmente il concepimento avviene nel terzo distale della tuba di falloppio, poi lo zigote progredisce nella cavità uterina, dove si impiantata la quinta e la settima giornata Nella maggior parte delle gravidanze extrauterine, tale impianto avviene a livello tubarico

- **Tubarica** (95-98%) casi: istmica, interstiziale o ampollare Dovuta all'impianto dell'uovo nella tuba di galloppio
- **Ovarica**
- **Addominale**
- **Cervicale**

GRAVIDANZA TUBARICA

FATTORI PREDISPONENTI

- **Esiti fibrotici** di flogosi tubariche es una PID non curata adeguatamente
- **Esiti fibrotici di interventi chirurgici** ginecologici o extraginecologici, con formazione di aderenze
- **Endometriosi**
- **Alterazioni congenite**, rare

CARATTERISTICHE GENERALI

- Quasi sempre unilaterale
- Si ha la penetrazione del trofoblasto al di sotto dell'epitelio tubarico, dotato di scarso connettivo sottopiteliale, che non è in grado di sviluppare una valida reazione deciduale, per cui la gravidanza extratubarica penetra attraverso la parete muscolare tubarica

EVOLUZIONE

- **aborto tubarico**: la gravidanza si arresta, con distacco del prodotto del concepimento dalla sua sede d'inserzione, si ha una perdita ematica, che, se molto modesta e limitata alla tuba causa un **ematocele**, se abbondante può causare **emoperitoneo**, con sanguinamento che si raccoglie nel cavo del Douglas L'aborto tubarico porta la donna avrà una perdita ematica vaginale che, a differenza di quella della minaccia d'aborto, sarà dipendente dal fatto che la morte del prodotto del concepimento, con il venir meno dell'HCG da esso prodotto, fa regredire il corpo luteo, con riduzione della produzione di estrogeni e, soprattutto, di progesterone, con conseguente sfaldamento endometriale Questo materiale deve essere sempre raccolto e inviato all'anatomopatologo, che confermerà che nel materiale non sono presenti elementi embrionali, ma solo una reazione pseudodeciduale, detta di **Arias-Stella**
- **Rottura tubarica → emoperitoneo**
- L'evoluzione più rara è la **gravidanza addominale secondaria**, che si ha quando l'uovo si stacca, ma non va incontro a morte, passa attraverso la tuba e si può impiantare sull'ovaio, sull'omento, sul peritoneo, inducendo la formazione di vasi e sviluppandosi Una volta avvenuta la morte del prodotto del concepimento, le strutture embrionali vanno incontro a riassorbimento, a meno che non siano calcificate, si parla in tal caso di **litopedio** o **chelifolitopedion** a seconda se tale residuo calcificato riguardi solo il corpo dell'embrione o anche il sacco amniotico

QUADRO CLINICO

- **Aborto tubarico:**

- **dolori addominali intermittenti** che dipendono dall'anomala penetrazione attraverso la muscolatura tubarica, che si contrae,
- **perdita ematica genitale, successiva al dolore addominale**, contrariamente a quanto avviene nella minaccia d'aborto, in cui la perdita precede il dolore addominale
- Talvolta c'è **espulsione dello stampo deciduale**: la mucosa andata incontro a trasformazione deciduale viene espulsa in seguito alla diminuzione del progesterone
- **Rottura tubarica: (addome acuto)**
 - **Dolore epicritico a "pugnata"** inizialmente localizzato nel punto dove si è verificata la rottura (analogamente al dolore da distacco di placenta) Questo poi evolve in **dolore addominale diffuso**, con segni di reazione addominale, ipotensione, fino allo shock emorragico Tale situazione si differenzia da un'appendicite acuta per l'assenza di iperpiressia

GRAVIDANZA TUBARICA: DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- **Appendicite** (dolore in sede più alta, febbre, non segni di gravidanza);
- **Cisti ovarica torta** (di solito più voluminosa, non segni di gravidanza, ecografia spesso dirimente);
- **Emorragia da rottura di follicolo ovarico** (non segni di gravidanza, ecografia meno dirimente);
- **PID** (febbre, bilaterale, non segni di gravidanza);
- **Emoperitoneo da cause non ginecologiche**

DIAGNOSI

- **anamnesi**
- **ecografia**, non evidenzia nulla all'interno dell'utero, ma qualcosa a livello della tuba
- **test di gravidanza**, che risulta positivo Questi dati consentono di effettuare diagnosi di gravidanza extrauterina

MANAGEMENT

- **trattamento conservativo**: Se la donna è stabile, non ha dolore violento né segni di emoperitoneo, può essere tenuta sotto **monitoraggio**, poiché in almeno il 50% si va incontro ad un aborto tubarico spontaneo, con guarigione È comunque opportuno ricoverare la donna, per tenerla sotto osservazione ed assicurarsi che non insorga nel frattempo un **quadro di addome acuto**, indicativo di una **rottura tubarica** Se la paziente rimane stabile e nei giorni successivi il **beta-HCG** scende si può affermare che sia avvenuto un aborto tubarico
Se, pur in assenza di segni e sintomi di addome acuto e di evidenza ecografica di raccolta ematica, il **beta HCG rimane stabile o ha una leggera tendenza a crescere**, esistono due opzioni: si può effettuare:
 - **terapia medica con methotrexate** (blocca la sintesi degli acidi nucleici, utilizzato anche per il trattamento della malattia trofoblastica maligna) si utilizza se:
 - assenza di sospetto di rottura di tuba uterina (con assenza di segni clinici ed ecografici di raccolta ematica nel cavo del douglas
 - assenza di attività cardiaca fetale visibile
 - Beta HCG inferiore a 3500 mU/ml
- È importante comunicare alla donna i possibili effetti avversi del methotrexate, quali nausea, epatotossicità, leucopenia, nonché la necessità di prolungare il ricovero per il monitoraggio della beta-HCG, mentre la laparoscopia consente la dimissione il giorno successivo
- **chirurgia (laparoscopia)**
La laparoscopia è obbligatoria in caso di sintomatologia franca di addome acuto, presenza di raccolta nel cavo del Douglas, attività cardiaca fetale o livelli elevati di beta-HCG La laparoscopia oggi porta a una **salpingectomia**, mentre passato si proponevano interventi di spremitura della gravidanza extrauterina o di ricostruzione della tuba, oggi sostanzialmente abbandonati per evitare la presenza di esiti fibrotici, che aumentano il rischio di una nuova gravidanza extrauterina

APPENDICITE ACUTA UN GRAVIDANZA

Si manifesta in una gravidanza su 2-3000, con possibili conseguenze per la madre e per il feto: con **rischio di aborto, parto pretermine**, e la **perdita fetale** che avviene nel 20% dei casi complicati

È una complicanza difficilmente diagnosticabile, non solo perché rara, ma anche perché **la sintomatologia può essere atipica**: nelle fasi avanzate della gravidanza, il colon destro, quindi l'appendice, che si trova all'imbocco della doccia paracolica, viene spostato verso l'alto per un fatto meccanico, quindi **il punto di McBurney perde il suo significato**. Inoltre, c'è una **difficoltà alle manovre diagnostiche** di valutazione dell'addome, in rapporto all'aumento di volume materno e alla possibile presenza di contrazioni uterine. In gravidanza è anche **umentato il rischio perforativo**, quindi di **peritonite diffusa**, a causa di due fattori:

- La condizione gravidica si associa a un **aumento di vascolarizzazione e congestione pelvica**, il che favorisce tutti i processi infiammatori;
- In presenza di una perforazione normalmente **l'omento o la creazione di aderenze possono bloccare la zona flogosata**, determinando un quadro di peritonite saccata, impedendo la diffusione del processo infiammatorio all'intera cavità peritoneale. Nella gravidanza, **l'aumento di dimensioni dell'utero gravido rende questi fisiologici meccanismi di difesa inefficaci**.

Infine, **elementi di laboratorio** normalmente utili per la diagnosi precoce di appendicite, come **la leucocitosi neutrofila e l'aumento della VES**, sono **poco indicativi in gravidanza**, condizione in cui un **innalzamento di tali valori è fisiologico**.

Quindi, di fronte a un **sospetto di appendicite**, conviene **procedere a un intervento chirurgico** che, fino a **25-28 settimane** (è stato effettuato fino a 30-32), può essere effettuato per via **laparoscopica**.

ILEO MECCANICO

Quadro molto raro, che si verifica in soggetti con briglie aderenziali per **pregresse malattie infiammatorie pelviche o intestinali**, esiti di perforazioni intestinali, di colecistiti, di diverticoliti, di interventi chirurgici o con **endometriosi molto avanzata**. Se queste briglie aderenziali coinvolgono anche anse intestinali, possono causare un ileo meccanico. Più raramente, si può avere un **incarceramento erniario**, soprattutto in caso di ernia inguinale, mentre un'ernia ombelicale darà difficilmente questo tipo di complicanza. In ogni caso, una condizione di ileo meccanico deve necessariamente portare all'intervento chirurgico.

FIBROMA: COMPLICANZE ACUTE

- **Infiltrazione emorragica con necrosi**: la componente vascolare centrale del fibroma si sviluppa molto meno dell'iperplasia e ipertrofia delle cellule muscolari, il che può facilitare fenomeni di emorragia e di necrosi, che accentuano la sintomatologia dolorosa del fibroma. Il quadro può diventare ancora più complesso, poiché le zone di necrosi rappresentano un terreno di coltura ideale per germi e possono andare incontro a **suppurazione**;
- **Torsione sul peduncolo**: la torsione di un fibroma pedunculato può portare anche al suo distacco, con passaggio in cavità addominale, il che si associa quasi sempre a un quadro di addome acuto;
- **Cambiamento di sede del fibroma** (es da intramurale a sottosieroso o, meno frequentemente, da intramurale a sottomucoso): questa complicanza acuta non necessita sempre di intervento chirurgico, a meno che non sia la conseguenza di un'infiltrazione necrotico-emorragica (dopo tp antibiotica). Tale complicanza può anche avvenire nel corso della gravidanza dove, insieme all'iperplasia e ipertrofia delle fibre del miometrio, c'è un aumento della componente edemigena, con slaminamento delle fibre muscolari, che, associato all'attività contrattile uterina, può determinare **spostamento del fibroma stesso**.

CISTI OVARICA: COMPLICANZE ACUTE

- **Torsione sul peduncolo**: è la complicanza più comune, può interessare cisti dermoidi (più frequentemente) o cistoadenomi sieroso o mucinoso o tumori germinali. Se la torsione è di 90° vi è arresto del deflusso venoso, con aumento delle dimensioni dell'ovaio, dolenzia sempre più accentuata per stiramento della capsula ovarica. Se questa condizione persiste a lungo o la torsione si accentua, arrivando fino a 360° vi è compressione arteriosa (rami tubarici dell'a uterina e ovarica) che determina l'arresto del flusso di sangue, con **insorgenza di fenomeni ischemici**, che faciliteranno processi

suppurativi e porteranno facilmente alla rottura della tuba, con comparsa di sintomatologia dolorosa addominale

Tuttavia, se si interviene precocemente, prima che si instaurino fenomeni di necrosi è possibile salvare il parenchima epatico, altrimenti bisogna procedere con un'annessectomia, con compromissione della capacità riproduttiva

- **Emorragia endocistica** (soprattutto se la cisti è ampiamente vascolarizzata);
- **Rottura della cisti** (es durante attività fisica);
- **Suppurazione della cisti** (con quadro simile alla PID, occorre monitorare sempre la PCR e la procalcitonina, oltre a leucociti, temperatura, frequenza e pressione, per individuare precocemente l'insorgenza di un eventuale shock settico)

ROTTURA DI ANEURISMA DI UNA PICCOLA ARTERIA ADDOMINALE

- Riguardano soprattutto l'**arteria splenica**. Diversamente dagli aneurismi dell'aorta, gli aneurismi dei vasi viscerali non dipendono da **ipertensione o da placche aterosclerotiche**, ma da una **meiopraxia (ridotta resistenza e capacità funzionale) della muscolatura** in un punto, il che può comportare aneurismi, che possono più facilmente andare incontro a rottura nelle donne giovani che assumono **estrogeni** o **durante la gravidanza**, mentre quest'evenienza è molto più rara nell'uomo o nella donna anziana, anche perché in questi casi l'aneurisma è calcifico
- La diagnosi è difficilissima, generalmente dà un **addome acuto** con perdita ematica indistinguibile, a meno che la donna non sia a conoscenza di essere portatrice di un aneurisma dell'arteria splenica. Se così fosse, è bene che lo comunichi al ginecologo all'inizio della gravidanza, nonché al medico del pronto soccorso in caso di addome acuto. In caso contrario, il soggetto giunge all'intervento chirurgico per emoperitoneo, la cui causa si scopre solo in sala operatoria

ROTTURA DI UTERO

- È una complicanza ostetrica **rara, ma estremamente grave**, che espone la donna e il bambino a un rischio elevatissimo. È un evento eccezionale sull'utero sano (0,7/10'000 l'anno), più frequente (5,1/10'000 l'anno) su utero cicatriziale. Per utero cicatriziale si intende un utero che ha subito un qualsiasi intervento chirurgico con una cicatrice. Dato che la cicatrice è una componente anelastica, nel corso delle contrazioni la forza può scaricarsi su di essa, determinandone la rottura
- Si parla di **rottura spontanea** se questa è provocata, nel corso del travaglio di parto, da una contrazione dell'utero cui si associa una distensione passiva di un altro segmento
- La **rottura traumatica** è provocata da un fattore esterno, che può essere un **intervento ostetrico**, come una manovra o un'applicazione di forcipe. Questa evenienza è oggi molto più rara perché, di fronte a piccoli gradi di sproporzione feto-pelvica, si effettua il parto cesareo, così come spesso avviene nelle pazienti precesarizzate. Possono avvenire delle rarissime rotture traumatiche dovute a **incidenti stradali** con trauma sull'addome. In ogni caso, una donna gravida che ha subito un incidente stradale con trauma sull'addome va tenuta sotto controllo per 48 ore, non tanto per la rottura d'utero, quanto perché il trauma può indurre di per sé uno scatenamento di contrazioni uterine, quindi può facilitare un parto pretermine. Questa condizione può essere trattata con farmaci in grado di esplicare un effetto tocolitico
- Si parla di **rottura completa** quando la rottura interessa tutto lo spessore della parete miometriale, così da creare un tramite diretto tra la cavità uterina e la cavità addominale. In questi casi, si può assistere alla fuoriuscita dall'utero di parti del corpo fetale, che possono essere percepite attraverso la parete addominale. Si parla di **rottura incompleta** quando, viceversa, la rottura del miometrio è coperta dalla sierosa peritoneale. Può accadere, effettuando un taglio cesareo in donne precesarizzate, di trovare una rottura misconosciuta ancora ricoperta da peritoneo
- Si parla di **rottura complicata** quando una rottura, perlopiù di tipo completo, si estende al di fuori dell'utero. In particolare, se la forza che ha determinato la rottura d'utero si scarica verso il basso, possono essere coinvolti la vagina, più raramente la vescica, ancora più raramente gli ureteri. In questi casi, l'isterectomia è inevitabile

- Ci possono essere casi di **fissurazioni**, in cui non c'è una vera e propria rottura, ma uno slaminamento di fibre

FATTORI PREDISPONENTI:

- **Presenza di cicatrici da pregressa isterotomia**, in caso di: miomectomia, parto cesareo, asportazione di un nodulo di adenomiosi (privo di pseudocapsula, a differenza del fibroma), intervento di metroplastica effettuato per malformazioni uterine, raschiamenti ripetuti energici (soprattutto in caso di aborto settico), estrazione manuale di placenta (effettuato in caso di accretismo placentare);
- **Leiomiomi**, che determinano indebolimento della parete uterina sia di per sé, che per la fibromatosi che li può accompagnare;
- **Multiparità**;
- **Eccessivo uso di farmaci ossitocici**, che, oltre a un fattore predisponente, può esser un fattore determinante, poiché questi farmaci determinano un aumento di frequenza e intensità delle contrazioni che può sfiancare l'utero;
- **Disordini della matrice del collagene, come la sindrome di Ehlers-Danlos**;
- **Anomale placentazioni**

CAUSE DETERMINANTI:

- Nella rottura spontanea: in presenza di fattori predisponenti, sotto l'azione di contrazioni spontanee o indotte si crea un'eccessiva pressione endoaddominale, che, in un punto di fragilità, può determinare la rottura dell'utero stesso;
- Nella **rottura traumatica**:
 - Impropria esecuzione di alcune manovre ostetriche, soprattutto a applicazione di forcipe o in caso di disproporzione fetopelvica misconosciuta, evento oggi raro;
 - Incidente stradale

Quindi, la rottura d'utero può verificarsi in gravidanza e, soprattutto, durante il travaglio di parto, più frequentemente in un utero cicatriziale

Nel corso del parto, le contrazioni originano dal segmento uterino superiore e si scatenano sul **segmento inferiore**, che corrisponde all'istmo dell'utero non gravido e si espande a partire dalla 30° settimana. Si tratta di una regione con parete più sottile, che si può rompere, con notevole perdita ematica. L'utero gravido a termine ha infatti una portata circolatoria di 350 cc/min, quindi, in caso di rottura, la perdita ematica è rapida. Dato il ridotto spessore del segmento uterino inferiore, dotato di ridotta componente muscolare, è su questa regione che si effettua il taglio cesareo.

MINACCIA DI ROTTURA D'UTERO

- Si ha un **aumento di intensità e frequenza delle contrazioni**, si parla di tetania quando al termine della contrazione la tensione dell'utero non torna alla linea di base. Viene dunque a mancare l'intervallo tra le contrazioni, indispensabile alla donna per riprendersi e al bambino per ossigenarsi. La donna è sofferente e ansiosa, ha una spiccata **dolorabilità spontanea in sede sovrapubica e lombare**. Palpando l'addome si percepisce l'**anello di Bandl**, ovvero il solco tra il segmento uterino superiore e inferiore, dovuto al differente spessore dei due segmenti (nd: l'anello di Bandl dovrebbe in realtà essere una contrattura uterina patologica, indice di minaccia di rottura uterina). Una tensione sui ligamenti rotondi (che si inseriscono nell'ostio addominale inguinale, fuoriescono dall'ostio esterno del canale inguinale e si sfioccano sul grande labbro vulvare) può determinare una **spiccata dolorabilità a livello inguinale**.
- **In caso di minaccia di rottura d'utero si procede immediatamente al taglio cesareo**, anche qualora il feto fosse morto.

AVVENUTA ROTTURA D'UTERO

- È presente un fortissimo dolore epicritico nel punto in cui è avvenuta la rottura, talvolta sono palpabili attraverso la parete addominale parti del corpo fetale fuoriuscite. Si evidenzia uno stato di shock e addome acuto. Talvolta, si riscontra un apparente miglioramento della sintomatologia dolorosa dovuta al blocco

delle contrazioni La donna è pallida, sofferente Occorre monitorare la pressione e, soprattutto, la frequenza, che, in caso di shock, si modifica più precocemente della pressione

- Nella rottura d'utero si interviene con il taglio cesareo e, se la rottura è piccola e ben delineata, si può risuturarla e salvare l'utero, ma, se la rottura è estesa e il tessuto è lacerato e non dà garanzie di tenuta o se la lacerazione si è complicata, interessando in basso la vagina, occorre ricorrere all'isterectomia
- si può far partorire per le vie naturali una donna precedentemente sottoposta a taglio cesareo? È possibile, con minimo il rischio di rottura dell'utero, se sono rispettate alcune condizioni:
 - Il pregresso taglio cesareo è stato effettuato sul segmento uterino inferiore (ancora oggi alcuni effettuano scorrettamente il taglio sul segmento superiore, con maggiore componente muscolare, quindi arrecando maggior danno);
 - Il decorso post-operatorio del pregresso taglio cesareo è stato privo di complicanze (una miometrite, una complicanza di tipo settico, può aver ostacolato pesantemente il processo di cicatrizzazione);
 - La donna non deve aver subito più di due tagli cesarei (più di due tagli cesarei sono un'indicazione assoluta al taglio cesareo);
 - Il centro deve avere a disposizione di un'adeguata disponibilità di sangue, con la possibilità di effettuare un cesareo in urgenza, con personale esperto in isterectomia post-parto

INFEZIONE GENITALE O MALATTIA SESSUALMENTE TRASMESSA (MST)

CLASSIFICAZIONE CLINICA

- **Patologie che causano ulcere genitali:**
 - Herpes genitale (HSV) la più comune
 - Sifilide
 - cancroide da bacillo di Ducrey
- **Patologie che causano cervicite o uretrite**
 - Chlamidia trachomatis
 - gonorrea
- **Patologie che causano perdite vaginali o leucorrea**
 - Trichomonas vaginalis
 - Candida albicans
 - Vaginosi batterica

ULCERA GENITALE

HERPES GENITALE (HSV-2)

- Agente patogeno : **HSV-1, HSV-2** (più frequente)
- Via di trasmissione: prevalentemente sessuale (raramente mediante fomiti) Per shedding (spargimento) delle cellule cervico-vaginali, ricche di virus
- molto contagioso: il 75% dei partner di soggetti affetti contrae infezione anche se asintomatici

PRIMA INFEZIONE:

- malattia sia locale sia sistemica
- Incubazione è breve, di 6 giorni, durante la quale si ha parestesie e prurito
- **Numerose papule e vescicole a livello vulvare:**
 - Formano ulcerazioni confluenti
 - Dolore molto intenso resistente ai comuni analgesici
 - Lesioni tendono a guarire spontaneamente ma ricompaiono a più riprese, a poussè (in un periodo da 2-6 settimane) possiamo così trovare lesioni a diversi stadi evolutivi
 - Adenopatia inguinale monolaterale
- **Febbre e astenia (70% dei casi)**

- **Guarigione spontanea = 100%**

FORMA RICORRENTE:

- HSV è un virus neurotrofico che risale le radici dei nervi sensitivi e va in latenza nei gangli dorsali dei nervi sacrali, si riattiva per varie condizioni come l'immunosoppressione ma anche per condizioni come stress, febbre e ciclo mestruale
- **malattia solo locale**
- **Sintomi meno gravi e prolungati** il periodo fra riattivazione e comparsa delle papule è più breve rispetto alla prima infezione
- **Il decorso** è uguale alla prima infezione: 7 giorni → papule → vescicole → ulcere superficiali

RISCHIO DI RICADUTA

- **HSV-2** = 80% di probabilità di recidiva, con una media di 4 recidive in 1 anno soprattutto se forma primaria severa
- **HSV-1** = 50% di probabilità di recidiva, in media 1 all'anno

DIAGNOSI

- **clinica**
- **Colture su secreto di ulcere** Se una donna si presenta con ulcerazioni possiamo analizzare il secreto ma la positività è migliore nelle forme primarie (80%) ed è minore in quelle recidivanti (40%)

TERAPIA

È fondamentale che venga impostata nei primi stadi, quando le ulcere sono in fase iniziale; questo perché se attivata precocemente è più efficace nel ridurre la durata dell'episodio e il dolore

- Aciclovir
- Famciclovir
- Valaciclovir

SIFILIDE (TREPONEMA PALLIDUM)

- Via di trasmissione = **MST**, possibile anche trasmissione oro-genitale;
- penetra facilmente attraverso cute e mucose Tempo di replicazione → 30-36 ore
- Contagiosa nella fase primaria e secondaria e nel 1° anno della fase latente
- Rischio di contagio con partner affetto è relativamente basso: 3-10% per singolo rapporto; 30% dopo 1 anno di esposizione

FASE PRIMARIA:

- Il periodo di incubazione è molto variabile, anche sui 3 mesi ma di solito comunque compreso fra 2-3 settimane, questo perché la velocità di replicazione è molto bassa
- Incubazione asintomatica
- **Papula che si ulcera velocemente → ulcera indolente, a margini duri, rilevati, profonda e spessa, assenza di essudato;** (dd cancroide)
- **Adenopatia inguinale monolaterale indolente**
- Guarigione spontanea = 100% entro 2-6 settimane
- **sifilide decapitata:** se in corrispondenza della fase primaria si sta effettuando un tp antibiotica non specifica per altre ragioni vi è il rischio di saltare la fase 1, la sifilide comparirà solo in fase 2, molto più grave

FASE SECONDARIA (diffusione ematogena del TP)

- si manifesta solo in 1/3 dei soggetti non trattati in fase primaria
- Intervallo di tempo che va dalle 6 settimane-6 mesi dall' ulcera primaria
- Caratt da un **rush muco-cutaneo , con lesioni maculo-papulari rossastre bilaterali** palmo delle mani e dei piedi
- **Adenopatie diffuse** (talvolta)
- Possibili sintomi legati a lesioni d' organo (nefrite, epatite, uveite, periostite, artrite, meningite , etc)

- Talvolta sintomi sistemici (**febbre astenia, cefalea**, etc)
- **Guarigione spontanea= 100% anche senza terapia**

FASE LATENTE:

- Il batterio va quindi in latenza per anni, fino anche a 20-30 anni, per poi ripresentarsi I pazienti sono contagiosi nelle fasi primaria e secondaria ma anche, si pensa, nei primi mesi della fase latente
- durata 2-20 anni, sierologia positiva assenza di sintomi

FASE TERZIARIA

- Si manifesta nel 30% dei soggetti non trattati nelle fasi precedenti ed è un' affezione molto grave
- Si formano dei particolari granulomi (detti **gomme**), che ricordano quelli tubercolari, in particolare a livello **dell'apparato cardiovascolare e del SNC** In sede aortica possono portare allo sviluppo di **aneurisma** per indebolimento della parete mentre a livello del SNC possono dare **tabe cerebellare** a causa dell'alterazione della sensibilità protopatica o la **pupilla di Argyll-Robertson con miosi fissa** Queste complicanze sono comunque estremamente rare

DIAGNOSI

- **Visualizzazione al MO di TP su essudato**
 - Preparati a fresco (osservazione in campo oscuro)
 - Preparati di materiale fissato (impregnazione argentea)
 - Tecniche di immunofluorescenza diretta
- **Amplificazione del DNA** (PCR) nel materiale patologico
- **Test sierologici** sono molto importanti nella pratica clinica
 - **Test specifici:** ricerca di Ab specifici contro il treponema pallido, tra cui il più importante è l'agglutinazione per il Treponema Pallidum (THPA)
 - Positivi entro 3-4 settimane dall' infezione primaria
 - Positivi anche dopo la guarigione
 - **Test aspecifici** (ricerca di anticorpi anti-Ag lipoidi non treponemici: **VDRL e RPR**)
 - Falsi positivi: malattie autoimmuni o infiammatorie croniche
 - Si positivizzano a 4 settimane dall'infezione primaria e durante l'infezione secondaria
 - Si negativizzano con il trattamento (quindi riflettono la risposta alla tp)

TERAPIA

In fase primaria, secondaria e latente precoce:

- **Benzatin-Penicillina-G IM** (Singola dose)
- **Doxiciclina** 100mg x2 per 2 settimane, in caso di allergia alle penicilline Può dare problemi GI e allora integriamo con della vitamina B

CANCROIDE (HEMOPHYLUS DUCREY)

- anaerobio facoltativo Gram-
- MST, periodo di incubazione è molto breve 3-6 giorni, mentre il Treponema pallido penetra la cute integra questo batterio ha bisogno di una lesione anche minima (come da grattamento) per entrare

CLINICA

- **Papula**, che diventa **pustola** (invece di vescicola) e si **ulcera dolente, soffice alla base, con essudato necrotico grigiastro maleodorante**, si possono avere lesioni **plurime**
- entro 2 settimane si sviluppa una **adenopatia inguinale monolaterale, molto sintomatica** che va incontro ad **ascessualizzazione** ed eventualmente drenaggio

DIAGNOSI

La diagnosi viene posta essenzialmente con un esame colturale, in assenza di questo si procede con:

- **Clinica**, una o più ulcere dolenti, soffici e con essudato necrotico
- **Non evidenza di Treponema pallidum** (test sierologici a distanza di un mese)
- **Test per HSV** su essudato negativo

TERAPIA

- Azitromicina 1g singola dose
- Ceftriazone 125mg/IM in singola dose (dose quasi pediatrica, per sicurezza 1000 mg)
- Ciprofloxacina 500mg x2 per 3 giorni (tende a dare tendinopatie e tenosinoviti)

CERVICITE

- L'esocervice è ricoperta da **epitelio squamoso pluristratificato non cheratinizzato** come quello della vagina mentre l'endocervice da **epitelio colonnare ciliato**
- **esocerviciti** sono quelle ulcerative (HSV, sifilide, cancroide) ma può anche essere interessato da processi che interessano la vagina, come la tricomoniasi
- **endocerviciti** sono patologie spesso asintomatiche, si manifestano con secrezione di muco denso e giallastro, se tocchiamo il collo dell'utero con una spatola o un cotton-fioc possiamo avere anche sanguinamento, che può essere riferito anche spontaneamente dalla paziente a seguito di un rapporto in fase intermestruale Colpiscono soprattutto le donne sotto i 25 anni sessualmente attive È raro trovarlo dopo la menopausa, che significa un ruolo degli ormoni in questi processi

CHLAMYDIA TRACHOMATIS (CLAMIDIA)

- batterio intracellulare obbligato,
- tra le MST più diffuse (maggior incidenza nelle donne) contagiosità elevata ed elevata trasmissione sessuale (> 50%),
- Ha una elevata affinità per gli epitelii cilindrici colonnari a cui aderisce in superficie senza però diffondere in profondità, oltre all'apparato genitale si può trovare nei polmoni o a livello congiuntivale (soprattutto in caso di trasmissione perinatale che si ha nel 30-50% dei bambini esposti)

CLINICA

I danni derivano più dalla risposta cellulo-mediata che dall'infezione in sé

- l'infezione può presentarsi in maniera **asintomatica o paucisintomatica** (nel 25-30% delle infezioni maschili e nel 70-80% delle infezioni femminili)
- **cervicite**
- **bartolinite**
- **endometrite**
- **salpingite**
- 30% dei casi non trattati evolve in PID = malattia infiammatoria pelvica per infezione ascendente

TERAPIA:

- **Doxiciclina**
- **Azitromicina**

La terapia è efficace nel 90-95% dei casi ma vista l'alta contagiosità è necessario trattare anche il partner

NEISSERIA GONORRHOEAE (GONORREA)

- Diplococco Gram-, ha un'altissima contagiosità, con un singolo rapporto la probabilità di contagio va dal 60 al 90%,
- nell'uomo colpisce **uretra**, nella donna **cervice, uretra e ghiandole uretrali**

CLINICA

- **leucorrea muco-purulenta** si può associare disuria e ritenzione urinaria perché l'interessamento dell'uretra e delle ghiandole è molto doloroso
 - **flogosi delle mucose cervicali, vaginali ed uretrali**
 - **possibile bartolinite**
 - possibile evoluzione a **PID** (per infezione ascendente)
- può dare una diffusione sistemica in pz immunodepressi
- polimialgia: tenosinovite e dermatite
 - setticemia: endocardite e meningite

La gonorrea è difficile che si presenti come infezione unica, ai pazienti che manifestano questa patologia si fa sempre test con HIV e inoltre spesso si associa a chlamydia

TERAPIA

- **Ceftriaxone**
- **Ciprofloxacina**
- **Azitromicina**

è importante trattare anche il partner con cui la paziente abbia avuto un rapporto nei 10 giorni precedenti

VAGINITE

- La vagina è colonizzata da **flora saprofita** (lattobacilli, germi acidofili), che metabolizzano il glicogeno dello strato intermedio dell'epitelio fino ad acido lattico → **pH ai valori fisiologici di 4,5** Se il pH sale oltre i valori fisiologici si apre la strada all'infezione
- Le vaginiti infettive sono:
 - Vaginiti e Vulvo-Vaginiti specifiche da: Trichomonas o Candida
 - Vaginosi batterica

VAGINITE E VULVOVAGINITE DA CANDIDA

- Saprofita delle mucose orale, intestinale e vaginale
- Nel 90% dei casi è albicans (ma possiamo avere anche altre come la glabrata)
- si può manifestare dopo terapia cortisonica o antibiotica,
- è più comune in menopausa e nelle donne diabetiche

CLINICA

- **Il secreto** di questa patologia è caratteristico:
 - Color bianco nitido, come latte cagliato
 - Consistenza variabile, assomiglia a formaggio spalmato
 - Inodore
- Si può associare ad un **arrossamento della mucosa vaginale** ma anche ad **edema delle piccole labbra, del clitoride e dell'intera vulva** La vaginite da candida si può quindi associare ad una **vulvite franca**, o perché il germe discende a livello di queste strutture o perché vi arriva il secreto
- **Il prurito ed il bruciore** sono molto intensi, che portano a grattarsi ed a ulcerazioni

FORME:

- **non complicate:** compaiono per la prima volta e si associano a dei sintomi lievi, compaiono in soggetti con immunocompetenti e sono date da candida albicans
- **complicate** sono tutte le recidive, con sintomatologia imponente, causate da Candida non-albicans (in particolare glabrata) e che si manifesta in donne non immunocompetenti o diabetiche

TERAPIA

- farmaci imidazolici di prima generazione, come **Miconazolo, Econazolo e Cotrimazolo**
- Se invece la vaginite è recidivante o non da albicans dobbiamo usare **imidazolici di seconda generazione, Ketoconazolo, Fluconazolo e Itraconazolo** Se l'infezione recidiva posso continuare la terapia anche per 2-3 settimane che diventa di mantenimento; posso effettuare terapia anche profilattica nei giorni prima e dopo l'inizio del ciclo

VAGINITE DA TRICHOMONAS VAGINALIS

- contagiosità per singolo rapporto molto elevata, una donna che ha un rapporto con partner malato si infetta nell'80% dei casi, un uomo nel 40%

CLINICA

- **il secreto è:**
 - **Fluido**
 - **Molto abbondante**
 - **Colorito giallo, verdastro o grigiastro**
 - **Spesso schiumoso**

- Può avere **odore cattivo ma non caratteristico**
- In queste forme il pH è di norma **sopra 5**
- si può associare, nel 20-30% dei casi, ad una **cervicite particolare detta a fragola**, ossia dei puntini rossi alla colposcopia sul collo dell'utero
- Può associarsi ad **edema di clitoride e piccole labbra**

TERAPIA

- **metronidazolo**
- **timidazolo**

VAGINOSI BATTERICA

- flora polimicrobica: **Gardnerella vaginalis, anaerobi come Pivotella ecc**

CLINICA

- **secrezione:**
 - **moderata**
 - **Non troppo fluida**, resta attaccata e per gravità la troviamo sulla parete vaginale posteriore
 - **Odore fortissimo di pesce**, già in condizioni basali ma soprattutto se aggiungiamo NaOH o dopo rapporto sessuale (poiché lo sperma contiene prostaglandine)
- Non si associa tendenzialmente a prurito o a bruciore

TERAPIA

- **metronidazolo**
- **clindamicina**

PELVIC INFLAMMATORY DISEASE O PID (MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA PELVICA)

- si realizza quando i germi responsabili di un'infezione in atto (in particolare endocerviciti) dall'endocervice risalgono andando a colonizzare **utero, salpinge, ovario, parametrio e peritoneo pelvico**, nei casi più gravi vi è una diffusione **all'intera cavità pelvica**
- Gli agenti eziologici sono principalmente: **Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, piogeni aerobi** (Streptococco e Stafilococco) e anaerobi

FATTORI PREDISPONENTI

- Età 20-25 anni
- Cervico-vaginiti ricorrenti
- Attività sessuale intensa senza protezioni
- Dispositivi intrauterini (spirale)

QUADRO CLINICO CLASSICO

- **Dolore intenso** nei quadranti addominali inferiori, spesso bilaterale
- **Dolore e dolorabilità** alla palpazione dell'addome inferiore
- **Febbre**, anche sopra 38,5-39° C
- **Leucoxantorrea**
- **Disturbi urinari**
- **Leucocitosi neutrofila**
- **VES e PCR aumentate**

Alla palpazione possiamo trovare delle **tumefazioni annessiali pastose estremamente dolenti**, la mobilizzazione del collo dell'utero provoca dolore perché si vanno a mobilizzare anche le tube, possiamo arrivare fino ad **ascessi tubarici o ovarici** In alcuni casi meno eclatanti predominano **la dolorabilità alla palpazione e la leucorrea**

In alcuni casi eccezionali la PID mette a rischio la vita della donna, perché se non trattata evolve in **peritonite e shock settico** È molto più probabile che i danni siano provocati nella fase **di**

guarigione/cronicizzazione, per cicatrizzazione dell'utero (Sindrome di Asherman) o più spesso delle tube (occlusione tubarica)

DIAGNOSI

- **Visita ginecologica**
- **Eco pelvica e TV**
- **Laparoscopia** diagnosi di certezza (osservazione diretta degli annessi, peritoneo e organi pelvici, raccolta secrezioni tubariche e secreto peritoneale)

CRITERI DIAGNOSI

Ci sono 3 livelli di diagnosi, e già con i criteri minimi devo iniziare terapia antibiotica mirata:

- **Minimi:** (in presenza anche solo di questi bisogna iniziare una terapia antibiotica mirata, in attesa dei risultati del tampone)
 - dolorabilità ai quadranti addominali inferiori
 - Dolorabilità nelle regioni annessiali
 - Dolorabilità alla mobilizzazione cervicale
- **Routine:**
 - TC > 38°
 - Leucorrea mucopurulenta
 - Elevate VES e PCR
 - Leucociti nel secreto vaginale
 - Diagnosi di infezione da Neisseria o Chlamydia
- **Definitivi**
 - Istopatologia suggestiva per endometrite
 - Laparoscopia suggestiva per salpingite
 - Ascessi tubo-ovarici
 - Pelviperitonite

COMPLICANZE

In acuto sono:

- **Ascesso tubo-ovarico**, che può dare luogo ad una pelviperitonite
- **Tromboflebite pelvica**, possono partire degli emboli settici
- **Peritonite generalizzata**, in soggetti defedati
- **Shock settico**, complicanza più grave

La PID guarisce bene se la terapia inizia entro 3 gg dalla sintomatologia, se viene iniziata dopo invece, le complicanze (come sterilità tubarica) sono 3 volte più probabili

Le **complicanze in cronico** sono:

- **Aderenze con spostamento delle tube**, maggior rischio di gravidanza extra-uterina, anche per alterazioni della microarchitettura tubarica stessa
- **Occlusione tubarica** nei casi più gravi
- **Parametriti**, che esitano in fibrosi dei connettivi pelvici
- **Retroversione uterina fissa**, causa di dolore pelvico cronico
- **Tendenza alla recidiva**
- **Sindrome di Fitz-Hugh-Curtis o periepatite**, estensione del processo alla capsula glissoniana che causa la formazione di aderenze tra fegato e diaframma

PREVENZIONE

- Tp tempestiva delle MST, sia della paziente che del partner, sicuramente trichomonas e chlamydia
- attenzione allo IUD che è un fattore di rischio se viene applicato in maniera non corretta

TERAPIA

Va proseguita per almeno 2 settimane devo dare antibiotici che coprono **Gonorrea, Chlamydia ed anaerobi**:

- cefalosporine + doxiciclina + metronidazolo

MENOPAUSA E CLIMATERIO

La menopausa è un momento fisiologico della vita della donna che coincide con l'ultima mestruazione, (ovvero la cessazione dei cicli mestruali), mentre la perimenopausa o climaterio è il periodo prima (o premenopausa) e dopo la menopausa (o postmenopausa). Il climaterio femminile o perimenopausa è l'insieme dei fenomeni che precedono, accompagnano e seguono la cessazione dell'attività delle ghiandole sessuali

DEFINIZIONI OMS

- La menopausa è la cessazione definitiva delle mestruazioni, risultante dalla perdita dell'attività follicolare da almeno 12 mesi consecutivi in assenza di qualsiasi altra causa fisiologica o biologica
- La perimenopausa comprende i 3 anni in media che precedono la menopausa, nel corso di cui compaiono le prime importanti modificazioni endocrinologiche, biologiche e cliniche e l'anno successivo all'ultima mestruazione

ASPETTATIVA DI VITA ED ETA' ALLA MENOPAUSA

Negli ultimi cento anni l'aspettativa di vita media è aumentata fino ad una media di 84 anni, quindi le donne passano 1/3 della propria vita in menopausa, che di per sé è una condizione fisiologica ma rappresenta un periodo della vita della donna in cui aumenta il rischio di sviluppare alcune patologie e se non adeguatamente trattate, possono manifestare delle sequele osteo-muscolari e cardiovascolari rilevanti

FUNZIONE GONADICA E MANIFESTAZIONI CLINICHE

- **Pre-menopausa**
 - Bassi livelli di FSH, LH Alti livelli di estrogeni
 - Alterazioni ciclo (++oligomenorrea)
- **Perimenopausa**
 - Inversione progressiva dei livelli di gonadotropine e di estrogeni (quindi si avrà un calo dei livelli di estrogeni e parallelamente un aumento del GnRH e delle gonadotropine FSH ed LH, il motivo è che viene meno il feedback negativo esercitato dall'estradiolo e dall'inibina beta prodotte dall'ovaio
 - Vampate di calore, instabilità emotiva, oligomenorrea
- **Post-menopausa:**
 - Bassi livelli di estrogeni Alti livelli di FSH, LH
 - Vampate di calore, disturbi psicologici, alterazioni atrofiche, osteoporosi, malattie cardiovascolari

DIAGNOSI

- **Amenorrea:** protratta per almeno 12 mesi
- **Sintomatologia clinica:** che può essere più o meno presente, tale da richiedere un supporto farmacologico nel 25% dei casi
- **Età anagrafica:** in media 50-51 anni Si parla di menopausa precoce se compare prima dei 40 anni, ad esempio in caso di POF (insufficienza ovarica prematura) I casi di amenorrea per POF possono avere una componente familiare (tra i quali vi è la mutazione del gene FMR)
- **Dosaggi di FSH > 40 mU/ml:** valori costanti >40mU/mL sono indice di insufficienza ovarica e consentono di constatare la menopausa

ORGANI E TESSUTI ESTROGENO SENSIBILI

Che vengono interessati dal calo degli estrogeni:

- Apparato genito-urinario
- SNC
- Mammella
- Pelle e mucose

- Tratto GI
- Apparato cardiovascolare
- osso

EFFETTI A BREVE TERMINE DELLA CARENZA ORMONALE

- **Disturbi vasomotori: vampate di calore, sudorazione notturna e palpitazioni** Gli **hot flush** (vampate di calore) sono fastidiosi fenomeni di vasodilatazione improvvisa non scatenati da eventi esterni che possono presentarsi in qualsiasi momento della giornata Talvolta prevalgono durante la notte, costringendo la paziente al risveglio ed alterando quindi il ritmo sonno-veglia Compaiono nel 75% dei casi, ma solo nel 25% dei casi hanno una durata superiore ai 5 anni Sono particolarmente prevalenti intorno al primo anno post-menopausa Gli hot flushes interferiscono con il sonno, correlano con la depressione, lo stress ed hanno un effetto negativo sulla sessualità È stato inoltre ipotizzata una loro associazione all'osteoporosi, depressione, disturbi cognitivi, malattia di alzheimer, malattie cardiovascolari Gli hot flushes quindi non sono solo un sintomo ma un marker di suscettibilità alla privazione estrogenica Gli estrogeni hanno infatti una funzione di controllo neuroendocrino (Infatti inibiscono il rilascio di GnRH e gonadotropine da parte dell'ipotalamo ed ipofisi), ma agiscono anche sulla membrana delle cellule neuronali, aumentando la plasticità neuronale, mantenendone l'integrità e la funzione

pertanto, il danno che deriva da una deprivazione estrogenica dipende:

- sia da una alterazione del sistema neuroendocrino
- sia da un danno diretto sul mantenimento della plasticità neuronale, soprattutto per quanto riguarda l'anatomia e la funzionalità delle sinapsi

La terapia estrogenica sostitutiva ha un effetto protettivo verso i vari sintomi: oltre ad avere **effetto plastico diretto** sui neuroni, porta ad una **normalizzazione della secrezione dei neurotrasmettitori** cerebrali e ad una correzione dei disturbi vasomotori

- **Sintomi psicologici:** tensione, ansia, depressione, irritabilità, sbalzi d'umore, modificazioni della libido
- **Aumento del peso corporeo e distribuzione androide del grasso**

EFFETTI A MEDIO-LUNGO TERMINE

- **Sintomi urogenitali** (secchezza vaginale, dispareunia, disuria, incontinenza urinaria):
 - **Genitali:** irritazione, bruciore, prurito, leucorrea, dispareunia, sanguinamento vaginale, riduzione delle secrezioni vaginali, epitelio sottile e facilmente traumatizzabile
 - **Urinari:** alterazione della frequenza, dell'urgenza, disuria, nicturia, incontinenza

I recettori estrogenici sono presenti sulla vagina, sulla cervice ma anche sul trigono (dove non è infrequente trovare una metaplasia squamosa La riduzione degli estrogeni porta ad **atrofia genitale:** l'epitelio vaginale tende ad assottigliarsi, si riduce il numero di strati e, in particolare, nello strato intermedio si riduce molto la quantità di glicogeno, il quale è fondamentale poiché metabolizzato da un batterio vaginale saprofito (*Lactobacillus vaginalis*) determinando il pH acido tipico della vagina, protettivo nei confronti di infezioni Alla riduzione dell'acidità vaginale consegue quindi un aumentato rischio di vaginiti atrofiche, che possono facilitare dispareunia ed alterazioni urinarie Si ha inoltre una ridotta resistenza ai traumi, alle infezioni, una ridotta vascolarizzazione e trasudazione vaginale Queste alterazioni riguardano il 100% delle donne in menopausa Oltre il 40% delle donne anziane presenta incontinenza urinaria Le modificazioni della sessualità sono inoltre molto frequenti

- **Osteopenia e osteoporosi**

L'osteoporosi è definita come un disturbo scheletrico caratterizzato da un'alterazione della resistenza ossea che predispone ad un aumentato rischio di frattura

La densità minerale ossea ha un picco nella donna intorno ai 35 anni; verso i 40 anni comincia a declinare e con la menopausa scende progressivamente

Al fine di valutare la qualità ossea, le donne devono sottoporsi periodicamente a densitometria minerale ossea; in particolare è fondamentale indagare a livello del rachide (colonna lombosacrale) e del femore,

che rappresentano le zone che più si indeboliscono e che quindi in età più avanzata vanno incontro a rischio di frattura. La densitometria ossea permette di valutare il T-score considerando:

- vn fino a -1;
- Osteopenia valori compresi tra -1 e -2,5;
- Osteoporosi valori < -2,5

Tutte le cause di **ipoestrogenismo** (disgenesia gonadica, iperprolattinemia, anoressia nervosa, insufficienza ovarica, amenorrea delle atlete, allattamento, etc) conducono a **perdita di calcio**: gli estrogeni, grazie a recettori presenti sul tessuto osseo, hanno un'azione diretta sull'incorporazione scheletrica di calcio e stimolano gli osteoblasti, ma il principale effetto risiede nella promozione dell'assorbimento intestinale di calcio, perché determinano l'idrossilazione renale della vitD. Quindi, in donne particolarmente sensibili, si avrà deficit di attivazione della vitamina D e, anche se si somministra calcio per os, esso non verrà assorbito e depositato.

- **Sviluppo di aterosclerosi** (malattie cardiovascolari)

La menopausa rappresenta un fattore di rischio per malattie cardiovascolari nella donna. A **livello cardiovascolare**, il ruolo degli estrogeni è duplice:

- **Effetti positivi**: quali effetti vascolari (migliora la compliance vascolare), inibisce la formazione dell'ateroma, azione antiossidante, miglioramento profilo lipidico, riduzione della resistenza insulinica, contrasta l'emostasi, ridistribuisce il tessuto adiposo corporeo (ginoide), modifica la pressione arteriosa
- **Effetti negativi**: quali l'aumento della sintesi di fattori della coagulazione e dell'adesività piastrinica

La somministrazione di estrogeni avrà effetto diverso a seconda dell'epoca di inizio della terapia:

- Se si somministrano estrogeni **all'inizio della menopausa**, quando ancora la funzione endoteliale è buona, **l'effetto protettivo è prevalente**;
- Se si somministrano **tardivamente**, a 60 anni, quando la funzione endoteliale è alterata e si sono già instaurati processi di aterosclerosi, è chiaro che la terapia ormonale avrà **effetto negativo**, perché non può più proteggere l'endotelio e prevarrà l'effetto pro-coagulante. Ecco perché gli studi su donne con età mediana superiore ai sessant'anni hanno dimostrato che la terapia ormonale sostitutiva aumenta il rischio di patologia cardiovascolare e di ictus.

- **Comparsa di disturbi cognitivi** (perdita di memoria, malattia di Alzheimer – ruolo incerto)

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA (HRT)

La terapia ormonale è riservata a quel 20-25% di donne in cui la deprivazione estrogenica crea oggettivi problemi. Quindi le indicazioni sono:

- **Eliminare i sintomi soggettivi (vasomotori e genito-urinari)**
- **Prevenzione di patologie sistemiche (++) osteoporosi)**
- **Prevenzione dell'atrofia del connettivo e degli epiteli**
- **Protezione cardiovascolare e del SNC**: Il ruolo protettivo cardiovascolare è possibile purché la terapia sia fatta **precocemente**
- **Prevenzione del CCR**

La HRT si associa però ad un **aumentato rischio tromboembolico** e di sviluppare **calcoli alla cistifellea**. Rimangono dubbi riguardo l'aumentato rischio di carcinoma endometriale.

Controindicazioni assolute:

- **Sanguinamento uterino anomalo**
- **neoplasia ormono-dipendente (carcinoma della mammella o adenocarcinoma endometriale)**
- **Epatopatia in atto**
- **malattia tromboembolica in atto**
- **infarto miocardico**

controindicazioni particolari (considerare un basso dosaggio orale o una preparazione transdermica)

- **fibromatosi uterina**: essa nella stragrande maggioranza dei casi va incontro ad una regressione dopo la menopausa, ma qualche volta la terapia ormonale può riattivarla; è un evento infrequente ma non impossibile
- **endometriosi**
- **disfunzioni epatiche pregresse**
- **storia di tromboflebiti e tromboembolia**

È importante fare una **valutazione rischi-benefici** tenendo conto di:

- Sintomi prevalenti
- Età anagrafica e menopausale
- Storia familiare e personale
- Desideri e bisogni della donna

È una terapia che deve essere **personalizzata** tenendo conto dei disturbi prevalenti e della considerazione dei fattori di rischio personali per osteoporosi, malattie CV, carcinoma della mammella

Tipi di terapia ormonale possibili:

- **Terapia estroprogestinica combinata**: prevede l'impiego sia degli estrogeni che del progesterone. La presenza di progestinici aumenta il rischio di tumore alla mammella, oltre che aumentare il rischio cv se somministrata tardivamente, tuttavia, il progesterone meno androgenico ha un minore effetto mitogeno, in quanto più simile al progesterone naturale, quindi preferito. È preferibile l'utilizzo di una tp combinata in queste donne in quanto alti livelli di estrogeni aumentano il rischio di carcinoma endometriale
 - **Continua**: estrogeni + progesteroni per 28gg
 - **Sequenziale**: assunzione di estrogeni per 14gg seguiti da altri 14gg di estrogeni + progesterone. Si avvicina molto alla situazione fisiologica garantendo un sanguinamento ciclico che mimica le mestruazioni
- **Terapia estrogenica**: prevede impiego solo degli estrogeni ed è indicata per le donne che hanno subito isterectomia (infatti, causa aumento del rischio di carcinoma endometriale time-dependent in donne che non hanno subito isterectomia). L'assenza di progesterone riduce

Quindi la terapia ormonale viene prescritta:

- Solo donne fortemente sintomatiche
- Donne giovani con **<60 anni** sintomatiche
- È da preferire la **terapia transdermica** rispetto alla tp orale, quando si vuole ridurre il rischio cv, questo perché per via orale il primo filtro è il fegato, dove gli estrogeni stimolano la sintesi dei fattori della coagulazione. Invece per via transdermica il primo filtro è quello polmonare e gli effetti a livello epatico sono minori. Tuttavia, a livello epatico si ha anche la produzione della proteina legante gli ormoni sessuali che riduce i livelli circolanti di ormoni steroidei e quindi incide sul rischio oncogeno, riducendolo. La scelta quindi tra tp orale e transdermica deve basarsi sulla considerazione del rischio e dei relativi vantaggi in base alle caratteristiche della donna
- La terapia deve essere seguita per il **più breve tempo possibile** (tuttavia i sintomi vasomotori possono riemergere nel 50% dei casi subito dopo la cessazione della tp)

TERAPIE NON ORMONALI

- **SSRI**: sono in grado di controllare la sintomatologia vasomotoria. Il meccanismo d'azione risiede nell'andare a stimolare i recettori cerebrali la cui alterazione è alla base della regolazione dei centri termoregolatori ipotalamici. Il più utilizzato è la *venlafaxina* ma molto usata è anche la *paroxetina*, anche se è stata riscontrata, durante l'assunzione, una riduzione dei livelli di tamoxifene (va consultato quindi l'oncologo per la somministrazione)
- **Calcio e vitamina D**
- **Bifosfonati**: l'*alendronato* è il più utilizzato. Raramente possono dare come effetto avverso l'osteonecrosi della mandibola: succede soprattutto in pz dopo un'estrazione dentaria o con processi infettivi non noti

(perlopiù granulomatosi), per cui è opportuno richiedere una visita odontoiatrica prima di prescriverli. Si tende a non somministrarli in donne molto giovani perché non sono noti gli effetti a lungo termine sul blocco degli osteoclasti

- **Denosumab:** utilizzato sia negli uomini che nelle donne in alternativa ai bifosfonati, in condizioni particolari. È un Ab monoclonale che blocca il legame tra RANK (recettore presente sugli osteoblasti) e RANK-L, interferendo così con l'attività osteoblastica
- **SERM (raloxifene, basedoxifene):** modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni. Sono molecole che si legano al recettore degli estrogeni ed esplicano un'azione estrogenica o anti-estrogenica a seconda della sede. Hanno effetto estrogenico, quindi protettivo, a livello dell'osso (si utilizzano per il trattamento dell'osteoporosi) e del fegato, dove riducono i livelli di colesterolo, soprattutto LDL. Hanno effetto anti-estrogenico a livello dell'utero e della mammella. Il basedoxifene è utilizzato per la tp della sintomatologia post-menopausale, che va dagli hot-flush alla secchezza vaginale, in pz in cui è controindicato l'uso di progesterone
- **Ospemifene:** viene somministrato sotto forma di capsule vaginali e si può utilizzare per trattare la l'atrofia vulvo-vaginale e la dispareunia. Se i sintomi sono solo locali si può anche ricorrere a creme a base di estrogeni da applicare localmente
- **Vaginal Erbium Laser:** si tratta di una terapia fisica che si basa sulla capacità del laser di esercitare un effetto eutrofizzante sull'epitelio vaginale e sul connettivo sottostante. Vengono effettuate applicazioni attraverso una sonda particolare inserita in vagina per circa 15min

METODO CONTRACCETTIVO O CONTRACCEZIONE (PILLOLA)

- **Contracezione naturale**
- **Contracezione meccanica/barriera**
- **Contracezione ormonale**
- **Contracezione post-coitale**

REQUISITI ESSENZIALI DEI CONTRACCETTIVI

- **Efficacia:** numero di gravidanze non desiderate che insorgono in un determinato periodo di uso di un contraccettivo. Per valutarla si fa riferimento **all'indice di Pearl**, ovvero il n° di fallimenti per 100 anni-donna di uso del metodo, che deve essere basso
- **Sicurezza:** non devono dare effetti collaterali importanti
- **Reversibilità:** la donna deve poter interrompere la contraccezione se desidera avere una gravidanza
- **Accettabilità**

CONTRACCEZIONE ORMONALE

- **Orale** (estroprogestinica o con solo progestinici)
- **Anelli vaginali** (estro-progestinici)
- **Transdermica** (estro-progestinici)
- **Impianti sottocutanei** (progestinici)
- **Iniettabile** (progestinico per via intramuscolo)
- **Intercezione post-coitale**
- **Spirale intrauterina o IUD** agisce inducendo un processo infiammatorio dell'endometrio che ostacola l'annidamento dell'embrione e rilascia progesterone con effetto atrofizzante sull'endometrio. La componente in rame, inoltre, ha effetto nocivo sulla vitalità e la motilità degli spermatozoi

CONTRACCEZIONE ORMONALE ORALE

Si utilizzano comunemente estro-progestinici:

- **Progesterone:** responsabile del blocco del GnRH e del blocco della secrezione di gonadotropine, che hanno come conseguenza l'interruzione dell'ovulazione. Inoltre, modifica il muco cervicale rendendolo impervio agli spermatozoi e modifica l'endometrio rendendolo inadatto all'impianto

- **Gli estrogeni**, invece, oltre a **potenziare l'effetto inibitorio sul GnRH, stabilizzano l'endometrio**, provocando una **minima proliferazione e riducendo lo spotting**

L'utilizzo dei soli progestinici è limitato alle donne in cui non si può somministrare estrogeni o post-partum (non bloccano la lattazione) Se si danno solo progestinici l'endometrio diventa **completamente atrofico** e questo comporta un importante **rischio di spotting**

ESTROGENI

- **Etinilestradiolo** (deriva dal 17-beta-estradiolo, l'estrogeno più potente) il più utilizzato nelle pillole al giorno d'oggi a causa della lenta metabolizzazione, esercita a livello epatico un effetto stimolante sulla sintesi delle proteine (angiotensinogeno, SHBG, CBG, fattori della coagulazione, HDL) di gran lunga superiore agli estrogeni naturali
- **Effetto collaterali**: dipendono dal **tipo di estrogeno** (naturale o sintetico) e la **dose**, ma c'è sempre da tener conto la **variabilità soggettiva della risposta** Se la dose è troppo alta:
 - Nausea
 - Tensione e dolore mammario premenstruale
 - Aumento ciclico del peso: la pillola **non** fa ingrassare; l'aumento del peso può dipendere da **ritenzione idrica** che si può manifestare con edema modesto degli arti inferiori Si tratta comunque di un modesto aumento di peso (max 0,5-1kg) che però ha la particolarità di essere ciclico, in quanto durante i 7gg di sospensione della pillola la donna ritorna al suo peso normale
 - Mal di testa
 - Cloasma (meno frequente)
 - Aumento dei trigliceridi e delle HDL e riduce LDL (questo effetto protettivo viene però abolito dalla contemporanea somministrazione del progesterone)
 - Aumento della vasodilatazione
 - Aumento della pressione arteriosa
 - Potente effetto procoagulante gli estrogeni infatti (e l'etinilestradiolo in particolare re molto di più) inducono la sintesi dei fattori della coagulazione L'**aumento** di sintesi riguarda soprattutto il fattore VII, fattore VIII, fattore di Von Willebrandt (fattori procoagulanti) mentre si ha **riduzione** dell'antitrombina III (proteina a cui si lega l'eparina per esercitare azione antitrombotica)
- **Le dosi di estrogeno sono direttamente proporzionali all'aumento dei fattori di coagulazione** e proprio gli effetti sulla coagulazione sono quelli che, principalmente, hanno portato a sviluppare pillole con un contenuto sempre minore di estrogeni Vi sono pillole in commercio con dosaggi di 15mcg che riducono notevolmente gli effetti sulla coagulazione, ma di contro hanno un effetto minore sulla stabilizzazione dell'endometrio

PROGESTINICI

- **tre grandi categorie**:
 - Derivati del 19-nortestosterone, (levonorgestrel) meno androgenici per cui sono ottimali per soggetti con policistosi ovarica e sono efficaci nella tp dell'endometriosi, inoltre non modificano in senso aterogeno il metabolismo dei lipidi
 - Derivati del 17-alfa-idrossiprogesterone, (medrossiprogesterone acetato e il ciproterone acetato) attività anti-androgenica più spiccata che giustifica il loro utilizzo, es nella policistosi ovarica o negli irsutismi
 - Derivati del 17-alfa-spirolactone, (drospirenone), che ha una funzione anti-aldosteronica: blocca i recettori dell'aldosterone, con un effetto particolarmente gradito dalla donna, ovvero la perdita di peso È quindi un tipo di pillola da considerare in donne che hanno una maggiore tendenza alla ritenzione idro-sodica e all'ipertensione
- **Effetti collaterali**: i diversi progestinici possono agire anche su altri recettori, ognuno con diversa affinità Questo è un fattore da considerare nel comprendere la diversa accettabilità di un progestinico rispetto all'altro per la donna In base al **tipo** e alla **dose**:

- Depressione
- Riduzione della libido
- Aumento del peso, perché causa ritenzione idro-sodica e inoltre hanno anche un effetto favorente la resistenza periferica all'insulina
- Acne, seborrea, irsutismo: se il progestinico usato a un'attività androgenica significativa riduce la SHBG e questo determina un aumento del testosterone libero responsabile di acne, seborrea, irsutismo
- Aterosclerosi: aumentano la quota di LDL e riducono HDL, questo ha un effetto favorente l'aterosclerosi Il progesterone quindi antagonizza l'effetto positivo degli estrogeni sul metabolismo di HDL e LDL, in più fa aumentare colesterolo e trigliceridi

SCHEMA DI SOMMINISTRAZIONE DELLA PILLOLA

Classicamente la pillola estro-progestinica viene somministrata con uno schema che prevede **21 giorni di contraccettivo e 7 di sospensione**:

- **Pillole ad alto e medio dosaggio di estrogeni (fino a 20mcg)**: 21gg di terapia e 7gg di sospensione con ripresa al termine dei 7gg di sospensione
- **Pillole a basso dosaggio di estrogeni (15mcg)**: mines e arianna minimizzano gli effetti dannosi degli estrogeni però viene meno l'effetto di protezione sull'endometrio, quindi lo spotting è più frequente lo schema prevede **24gg di terapia e 4gg di sospensione** mentre con una pillola ad alto dosaggio, anche in caso di dimenticanza, rimane una certa quota di riserva di estrogeno in circolo, in caso di pillole a basso dosaggio la riserva è ulteriormente ridotta
- **"extended regimen"** che consistono nell'**assunzione della pillola per 84 giorni con 7 di sospensione**; si fanno generalmente per evitare le mestruazioni in donne che praticano attività sportive o lavorative o che hanno un rischio maggiore di anemizzazione, poco frequente in Italia

In base alla costanza delle dosi di estrogeni e progesterone durante le fasi del ciclo, si possono distinguere:

- **Pillola mono-fasica**: le dosi di progestinico e estrogeni sono costanti durante tutto il periodo di assunzione;
- **Pillola tri-fasica**: le dosi cambiano tre volte;
- **Pillola bi-fasica**: le dosi cambiano due volte

Lo scopo è quello di mimare le variazioni ormonali presenti nel normale ciclo, minimizzando gli effetti collaterali degli estroprogestinici

Raccomandazioni da fare alla donna prima dell'assunzione della pillola:

- Assunzione della pillola **sempre alla stessa ora**
- Comunicazione di **eventuali condizioni cliniche** (gastro-enterite, vomito, diarrea) che possono alterare i principi attivi della pillola, riducendo il grado di protezione

Nei casi in cui la donna non possa assumere estrogeni esiste anche un preparato orale a base di **desogestrel** 75g, noto come *Cerazette* (**minipillola**), che trova indicazione assoluta nella contraccezione post-partum perché non blocca la lattazione

Ultimamente disponibili in commercio delle pillole a base di **estrogeni naturali**:

- Estradiolo valerato + dienogest (quadrifasica)
- Estradiolo emidrato + nomegestrolo acetato (monofasica)

Queste formulazioni hanno uguale potere protettivo perché bloccano l'ovulazione ma hanno un minor impatto sul metabolismo lipidico a livello epatico e hanno minor impatto anche sulla coagulazione

CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE AI CONTRACCETTIVI ORALI

- **Trombosi venosa profonda o trombosi arteriosa**
- **Stati trombofilici** (Deficit congenito di proteina C, S, antitrombina III, iperomocisteinemia...)
- **IMA o sindrome coronarica progressiva**
- **Ictus o TIA pregressi**
- **Sindrome Ab anti-fosfolipidi**

- **LES** (in particolare la presenza di Ab anti fosfoliPIDI rappresenta una controindicazione assoluta)
- **Neoplasia ormonodipendente** (donne trattate non possono prendere la pillola)
- **Malattia epatica** in atto o malattia epatica cronica non controllata
- **IperliPIDemia grave**
- **Calcolosi della colecisti**
- **Ipertensione grave** (160/100)
- **Gravidanza**
- **Cefalea con aura** (fattore di rischio per stroke)

CRITERI PER LA PRESCRIZIONE DI CONTRACCETTIVI ORALI

La WHO nel 1996 ha stabilito dei criteri per la prescrizione dei contraccettivi orali dividendo i pazienti in **4 categorie**:

- **Categoria 1: Nessuna restrizione:** i vantaggi della contraccezione sono nettamente superiori agli svantaggi
- **Categoria 2: Benefici superano i rischi**
- **Categoria 3: Rischi superano i benefici e deve essere usato come ultima scelta**
- **Categoria 4: Assolutamente controindicato:** il rischio per la salute è inaccettabile e non deve essere usato

RACCOMANDAZIONI

- Per quanto i progestinici di terza generazione siano meno androgenici e quindi abbiano un minor effetto negativo sul profilo liPIDemico rispetto a quelli di seconda generazione, è stato anche visto che gli episodi di TVP sono più comuni in donne che assumono progestinici di terza generazione rispetto a quelle che assumono i progestinici di seconda generazione Non è ben chiaro il motivo ma sembrerebbe che i progestinici di 3 generazione danneggino la membrana eritrocitaria modificandone la morfologia e favorendo così un loro impilamento
- **Donne con condizioni che predispongono alla TVP** dovrebbero usare o la pillola con solo progesterone o un metodo contraccettivo non ormonale
- **Non deve essere prescritto di routine lo screening trombofilico prima di una contraccezione ormonale a tutte le donne indistintamente**, ma solo dopo un'accuratissima anamnesi

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

- **farmaci antiepilettici**, gli **antiretrovirali** e gli **antibiotici** (rifampicina, ampicillina) agiscono sul ricircolo entero-epatico del farmaco e possono ridurre le concentrazioni degli EP assunti per bocca

CONTRACCEZIONE ORMONALE PER VIA VAGINALE (ANELLO) E PER VIA TRANSDERMICA (CEROTTO)

vantaggi:

- Rilascio continuo e costante degli ormoni;
- Assenza dei picchi ormonali giornalieri legati, invece, alla somministrazione quotidiana della pillola;
- Non sono soggetti al primo passaggio epatico e quindi possono essere somministrati a dosi più basse

In conclusione, le altre vie di somministrazione portano ad un miglior controllo del ciclo insieme alla riduzione degli effetti collaterali

- **anello vaginale** Nuvaring rilascia l'**etinilestradiolo** a 15 mcg/die e il progestinico **etonogestrel** a 120mcg/die L'anello deve essere inserito nel terzo superiore della vagina dove permane per 3 settimane, dopo le quali viene rimosso per 1 settimana, garantendo, per il periodo in cui è in sede, una concentrazione costante di estrogeni e progesterone
- **Il cerotto transdermico Evra**, contiene 150mcg di norgestomin + 20mcg di EE viene applicato e sostituito ogni 7 giorni e anch'esso garantisce una concentrazione costante

CONTRACCEZIONE ORMONALE CON IMPIANTI SOTTOCUTANEI

- bacchetta morbida e flessibile di lunga 4cm e spessa 2mm ricoperta di solfato di bario per renderla radiosensibile

- inserita nella cute dell'avambraccio e va cambiato ogni 3 anni
- Contiene **solo il progestinico** (etonogestrel), ha un potere di contraccezione elevato, è reversibile se viene tolto
- Assicura una buona protezione nelle donne che non possono assumere estrogeni o sono in fase di allattamento
- Lo scopo è quello di inibire l'ovulazione e aumentare la viscosità del muco cervicale ma l'assenza degli estrogeni non garantisce un buon controllo del ciclo quindi l'irregolarità del ciclo è presente in una notevole percentuale di soggetti con possibili fenomeni di spotting

CONTRACCEZIONE ORMONALE POST-COITALE (“PILLOLA DEL GIORNO DOPO”)

- **Ella-One (ulipristal)**: va assunto il prima possibile e non oltre 5gg dal rapporto sessuale modulatore selettivo dei recettori del progesterone che ad una dose di 30 mg è efficace se usato a scopo anti-ovulatorio. È in grado di spostare il picco dell'LH e ritardare l'ovulazione quando l'LH è già in aumento. Ha un'efficacia protettiva molto più alta del Norlevo ma non è mai del 100% ed è anche più costoso
- **Norlevo (levonorgestrel)**: l'assunzione deve avvenire entro **12h** dal rapporto non protetto e non oltre le 72 ore. Norlevo è in grado di bloccare l'ovulazione solo se non è già partito il meccanismo di feedback positivo degli estrogeni che innesca il picco dell'LH. Meno efficace e meno costoso rispetto all'ulipristal

CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA (COLLO DELL'UTERO) O TUMORE

EPIDEMIOLOGIA

- **seconda neoplasia nel mondo per incidenza nella donna, primo tumore ginecologico nel mondo per incidenza e mortalità** (il secondo nel mondo occidentale, dove il tumore con più alta mortalità è il tumore dell'ovaio)
- **fattori di rischio**: basso livello socioeconomico, partners multipli, precoce attività sessuale... tuttavia l'infezione da HPV è un fattore necessario per lo sviluppo di questo tumore (specie i tipi ad alto rischio oncogeno (16,18, 45, 31, 33, 52, 58...))
- **rischio**: 1% nei paesi industrializzati, 3-4% in quelli in via di sviluppo
- **incidenza e mortalità** sono elevate nei paesi in via di sviluppo per l'assenza di programmi di screening. Infatti, la mortalità per carcinoma della cervice uterina nei paesi industrializzati: 4/100000, nei paesi in via di sviluppo è di 30/100000

INFEZIONE DA HPV

- È la più comune delle **infezioni a trasmissione sessuale** e la trasmissione può avvenire anche tramite semplice contatto nell'area genitale, non è necessaria la penetrazione
- Il 50-80% dei soggetti sessualmente attivi si infetta nel corso della vita con un virus HPV e fino al 50% si infetta con un tipo oncogeno
- La storia naturale dell'infezione è fortemente condizionata dall'equilibrio che si instaura fra ospite e agente infettante
- L'infezione può regredire, persistere o progredire
- L'80% circa delle infezioni sono **transitorie, asintomatiche e guariscono spontaneamente** (la maggioranza delle donne elimina il virus dal proprio organismo entro 30-35 anni)
- Il **DNA dell'HPV è presente nel 99,7% dei carcinomi cervicali**, in particolare l'HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
 - **HPV 16, 18**, 45: prevalentemente associati a lesioni H-SIL (a maggior rischio oncogeno)
 - HPV 31, 33, 52, 58 sono meno associati a lesioni H-SIL

FATTORI EZIOPATOGENETICI

- **Infezione da HPV** (maggiore)
- **immunodeficienza**: (es HIV)

- **fumo di sigaretta**
- **uso di contraccettivi a lungo termine:** molto discusso
- **minori:** infezioni da Chlamydia Trachomatis e da HSV

CLASSIFICAZIONE CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA:

- **a cellule squamose** (80-85%)
- **adenocarcinomi** (10-15%): L'OMS ne ha distinti **7 diversi tipi**, tra cui quello **mucinoso (simil-gastrico e simil-intestinale)** e quello istologicamente ben differenziato (detto **adenoma maligno**) che **non sono HPV-dipendenti** Rappresentano comunque una **frazione estremamente ridotta**
- **a piccole cellule** (rari)
- **neuroendocrini** (rari)

MECCANISMO PATOGENETICO DELL'HPV

- **fase iniziale di infezione produttiva:** il virus si localizza nello strato basale Si attivano i **geni precoci o early** responsabili della replicazione virale Poi si attivano i **geni tardivi o late** che permettono la sintesi del capsido virale Durante questa fase il DNA virale rimane in **forma episomiale** Si ha alta contagiosità e può dar luogo a condilomatosi (ovvero lesioni puntiformi cheratinizzate con aspetto rugoso ed escrescenze a cresta di gallo) Il virus ha un effetto citopatico e causa coilocitosi, ovvero un alone chiaro perinucleare, che rappresenta l'area di replicazione virale Le cellule sono senza atipie cellulari
 - **Fase intermedia** con lesioni di fenotipo intermedio, di tipo displastico, sono dunque lesioni preneoplastiche, classificate con la **classificazione di Richard** in:
 - **CIN 1:** (grado lieve), con **infezione produttiva**, si hanno molte cellule con coilocitosi; le cellule atipiche sono concentrate nel terzo inferiore dell'epitelio della cervice
 - **CIN 2:** (grado moderato) la coilocitosi si riduce perchè la quantità di virus presente in forma episomiale si riduce e aumenta la quantità di DNA virale integrata nel DNA cellulare; le cellule atipiche interessano i 2/3 inferiori
 - **CIN 3:** (grado severo) scomparsa della coilocitosi con cellule atipiche a tutto spessore
- Si verifica la progressiva integrazione del genoma virale in quello della cellula ospite ed una deregolazione dell'espressione genica con una maggior espressione dei geni **E6/E7** ed una progressiva riduzione dell'espressione dei geni **L1 ed E4** Ciò avviene prevalentemente nella zona di transizione tra l'epitelio squamoso dell'esocervice e l'epitelio cilindrico-ciliato dell'endocervice (zona particolarmente sensibile alla trasformazione neoplastica L'integrazione del genoma e la deregolazione dell'espressione di E6/E7 facilita l'accumulo di mutazioni (tra cui la più importante è l'inattivazione della p53)
- **Fase terminale:** cancro della cervice uterina (neoplasia di alto grado)

DIAGNOSTICA PRETUMORALE DELLA CERVICE UTERINA

Hanno lo scopo di **individuare il tumore quando è in fase pre-invasiva** o comunque **asintomatica** che può essere guarita Mira, quindi, **alla riduzione della mortalità** della patologia

- **Pap test (1° livello)**
- **HPV test (1° livello)**
- **Colposcopia (2° livello)**

PAP-TEST

- **Citologia cervico-vaginale, con raccolta del campione mediante la spatola di Ayre e Cytobrush** In particolare, l'epoca ottimale per il prelievo è 8-12 gg del ciclo, si devono evitare la presenza di perdite ematiche vaginali e/o leucorrea abbondante, astenersi dai rapporti sessuali 2 gg prima dell'esame, evitare l'uso di ovuli, creme e/o lavande vaginali nei 3 gg prima dell'esame, evitare visite ginecologiche e/o eco TV 2 gg prima dell'esame
- **Donne dai 25-65 anni con cadenza triennale** Dai 30 anni in poi si fa anche l'HPV-TEST (infatti dopo i 30 anni vi è una minor probabilità di infezioni episomiche)
- Si classifica il campione col sistema Bethesda

CLASSIFICAZIONE BETHESDA

Cellule squamose

- atipiche (ASC) di significato incerto (ASC-US), non si può escludere l'H-SIL (ASC-H)
- L-SIL (low squamous intraepithelial lesion)
- H-SIL (high squamous intraepithelial lesion)
- Carcinoma squamo-cellulare

Cellule ghiandolari

- atipiche (AGC), specificare se endocervicali, endometriali o di incerto significato (AGUS)
- cellule ghiandolari atipiche suggestive di neoplasia
- Adenocarcinoma cervicale in situ (AIS)
- Adenocarcinoma

PAP-TEST SU STRATO SOTTILE O THIN TEST

Permette di fare sullo stesso vetrino sia la lettura citologica che la lettura dell'HPV test Vantaggi:

- Lettura migliore del test (perché il campione viene centrifugato prima di essere strisciato sul vetrino)
- Si può fare direttamente il test dell'HPV sullo stesso campione (non è quindi necessario richiamare la donna in caso di test positivo)

Svantaggio: costo

HPV-TEST

- Permette l'identificazione dei 10 più comuni HPV genitali considerati oncogeni per l'uomo (HPV16,18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58, 59), perché evidenzia la presenza di DNA virale all'interno delle cellule, tuttavia non è in grado di identificare se il virus è in forma episomica o integrata, inoltre non è in grado di distinguere il tipo di ceppo
- La maggior parte dei tumori della cervice uterina sono causati dall'HPV-16 ed HPV-18, ci sono 8 isotipi di HPV che sono responsabili del 90% dei tumori della cervice uterina
- Più sensibile della citologia nell'identificazione di lesioni cancerose o H-SIL
- Si utilizza nelle donne dai 30 anni in poi come screening primario del carcinoma della cervice in aggiunta all'esame citologico

Non è corretto pensare di poter rimpiazzare la citologia in quanto l'HPV-TEST ha:

- Costi elevati
- È meno specifico della citologia (evidenzia anche infezioni latenti e/o transitorie che non hanno ancora prodotto alterazioni citologiche o che potrebbero non determinarle mai)
- la maggiore sensibilità per il CIN è in gran parte sostenuta da sovradiagnosi
- impatto psicologico negativo per la donna conseguente alla comunicazione di una positività

Tuttavia, la sensibilità del test per il DNA-HPV è di circa il **93%** in caso di **H-SIL e di ASCUS**

Nella sorveglianza delle pazienti trattate per HSIL, la positività per HPV ad alto rischio può suggerire un approfondimento diagnostico ed un monitoraggio intensivo; la negatività del test virale, che ha un altissimo valore predittivo negativo, consente di dilatare i tempi di sorveglianza

VACCINAZIONE ANTI HPV (PREVENZIONE PRIMARIA)

- Cervarix (bivalente contro HPV 16 e 18) responsabili di oltre il 70% dei Ca cervicali
- Gardasil (tetraivalente contro HPV 6, 11, 16 e 18) L'HPV 6 ed 11 hanno basso rischio oncogeno ma sono responsabili della condilomatosi vulvovaginale e genitale in generale (recentemente è entrato in commercio anche il **Gardasil 9**, che associa ai 4 ceppi precedenti un'azione anche contro l'HPV 31, 33, 45, 52 e 58, con protezione vaccinale dell'88%)
- Il target ideale → **età (pre)adolescenziale** (tra 9 e 15 anni), cioè in periodo precoitarcale, laddove non c'è stato contatto con il virus naturale
- Le giovani più adulte (16-26 anni) possono trovare beneficio dalla vaccinazione dato che molte di esse sono ancora negative per genotipi vaccinali

- Il programma vaccinale dovrà integrarsi con lo screening citologico esistente, perché rimangono un 12% di ceppi potenzialmente coinvolti nella patogenesi del tumore, non coperti dai vaccini. Inoltre, i dati dimostrano che esiste una **protezione long-term** che arriva almeno **ad 8-10 anni ma non sappiamo cosa succede dopo per motivi temporali** (lo scopriremo con gli anni) e il vaccino potrebbe esercitare una pressione selettiva tale da facilitare l'infezione da parte di altri ceppi virali

COLPOSCOPIA

Esame ottico, endoscopico e che consente una visualizzazione accurata:

- Della cute della vulva
- Della mucosa vaginale
- Del collo dell'utero

Non è un'indagine che si può eseguire sempre come il PAP TEST (pochi colposcopisti e costi maggiori)

Eseguita con il PAP TEST raggiunge affidabilità diagnostica nel 90% dei casi

Può essere eseguita sempre senza alcun rischio (anche in gravidanza)

Permette di eseguire biopsia mirata con una pinza apposita e deve comprendere anche un piccolo tratto di stroma sottostante perché in presenza di cellule atipiche bisogna verificare che non abbiano superato la membrana basale

Reperti colposcopici normali:

- Epitelio pavimentoso normale della vagina e della cervice
- Epitelio cilindrico dell'endocervice
- Zona di trasformazione normale

Reperti colposcopici anormali:

- **Epitelio bianco con aspetto lardaceo piatto o ispessito**
- **Mosaico regolare o irregolare**, il tessuto è suddiviso in tante piccole strutture esagonali
- **Puntato regolare o irregolare**, cioè puntini rossi che indicano la presenza di vasi sottostanti
- **Vasi atipici**, irregolari nel calibro e nel decorso
- **Area parzialmente iodocaptante o iodonegativa (ectropion)**: dovuto alla scomparsa dell'epitelio pavimentoso della cervice uterina, sostituito da un epitelio cilindrico semplice, tipicamente endocervicale, più sottile e che lascia trasparire i vasi sottostanti, quindi è un processo di metaplasia. Le cause di ectopia sono ad es. fattori flogistici o ad eventi traumatici come parti plurimi. Lo studio di questa lesione si fa con l'iniezione di Lugol, una soluzione iodo-iodurata che si lega al glicogeno, colorando la zona in **rosso mogano**. Se c'è ectopia, quindi epitelio cilindrico, o una metaplasia immatura il Lugol non si lega perché manca il glicogeno.

TERAPIA NELLE LESIONI PRENEOPLASTICHE

Se la lesione riscontrata alla colposcopia è di basso grado si preferisce **una strategia conservativa**, con monitoraggio, se invece la lesione è di alto grado si ricorre ad una tecnica ablativa ovvero la

conizzazione

La conizzazione consiste nell'asportazione di una porzione conica di tessuto, può essere effettuata:

- **a lama fredda** ormai poco usato
- **laser** che in pochi però hanno a disposizione
- **LEEP (loop electrosurgical excision procedure)**

Il LEEP è una **procedura economica di escissione elettrochirurgica** con un filo ad ansa che funziona come un bisturi **capace di tagliare ed elettrocoagulare**

Le complicanze ormai sono rare, le emorragie se si verificano sono contenute, c'è possibilità di eventuali infezioni, stenosi del canale cervicale o incompetenza cervicale, che aumenta il rischio di aborto

CARCINOMA DELLA CERVICE INVASIVO (TUMORE)

FATTORI PROGNOSTICI:

- **Stadio del tumore**

- **Stato linfonodale** la positività dei linfonodi pelvici e lombo-aortici, estremamente importanti ai fini della sopravvivenza la positività dei linfonodi pelvici dimezza la sopravvivenza, se si aggiunge la positività dei lombo-aortici (generalmente indicativi di diffusione a distanza di malattia) la prognosi è assolutamente sfavorevole
- **Caratteristiche del T (diametro, istotipo, grado, LVSI = infiltrazione degli spazi linfovaskolari)**
- **Età**
- **Performance status della pz**

CLASSIFICAZIONE FIGO DEL CARCINOMA DELLA CERVICE :

- **Stadio I:** tumore confinato al collo dell'utero
 - **Ia: massima profondità di invasione <5mm**
 - **Ia₁:** MICROINVASIVO invasione stromale <3mm, rischio di metastasi linfonodali <1% per cui in una donna desiderosa di prole è possibile conservare l'utero non solo nel carcinoma in situ ma anche nel microinvasivo IA₁
 - **Ia₂:** invasione tra 3 e 5mm la probabilità di invasione linfonodale sale intorno al 6%, è ancora possibile attuare una strategia conservativa ma sarà necessaria una linfadenectomia
 - **Ib: invasione >5mm**
 - **Ib₁:** diametro <2cm
 - **Ib₂:** tra 2 e 4cm
 - **Ib₃:** >4cm, considerato un **tumore localmente avanzato**

Clinica: in questa fase il tumore è asintomatico, può essere riferito uno stillicidio ematico dopo un rapporto o una visita, ma sono sintomi minimi

Diffonde per continuità alle strutture vicine, ad esempio nel secondo stadio coinvolge la vagina o i parametri, ma anche per via linfatica I linfonodi di primo livello in questo caso sono i **linfonodi pelvici, iliaci esterni, otturatorii, ipogastrici**; quelli di secondo livello sono gli **iliaci comuni**, mentre in fasi più avanzate sono interessati i **lombo-aortici**

- **Stadio II:** tumore che esce dal collo dell'utero, ma non si diffonde al terzo inferiore della vagina o alla parete pelvica
 - **IIa₁:** diffuso alla vagina ma di diametro <4cm
 - **IIa₂:** >4cm
 - **IIb:** interessamento dei parametri, più spesso quelli laterali, senza raggiungere la parete pelvica

Clinica: maggior perdita ematica o leucorrea abbondante dovuta al fatto che possono essersi create aree necrotiche che si infettano facilmente o all'interessamento di linfonodi che possono comprimere i vasi e ostacolare il deflusso della linfa
- **Stadio III:** la sintomatologia si fa ancora più marcata
 - **IIIa:** il tumore coinvolge il terzo inferiore della vagina ma non la parete pelvica
 - **IIIb:** estensione alla parete pelvica, idronefrosi per compressione ureterale o rene non funzionante
 - **IIIc₁:** metastasi linfonodali pelvica **IIIc₂:** metastasi ai linfonodi aortici

Clinica: perdite vaginali e soprattutto, estendendosi alle pareti laterali della pelvi, o per compressione diretta o per compressione linfonodale, porterà a blocco linfatico ed edema agli arti inferiori, compressione dei vasi venosi che, sommandosi alla produzione di fattori procoagulanti da parte delle cellule tumorali stesse, determinerà un alto rischio di TVP (sono presenti tutti gli elementi della **triade di Virchow**) Potranno svilupparsi problematiche renali e infiltrazione/compressione di strutture nervose (sull'ileopsoas decorrono le radici del nervo *ischiatco*, l'*otturatorio* innerva la parte mediale della coscia, il *genitofemorale* che decorre superiormente all'a iliaca esterna porta rami sensoriali alla gamba); l'infiammazione di queste strutture può determinare una sindrome dolorosa importante difficile da trattare

- **Stadio IV:** espansione oltre la vera pelvi interessando **retto o vescica** (a differenza dei tumori ovarici tende ad infiltrare più facilmente la vescica del retto):
 - accertata istologicamente (**IVa**)
 - accertata da altri organi a distanza (**IVb**)

Clinica variabile: il coinvolgimento rettale o vescicale darà problemi di disuria, pollachiuria o tenesmo rettale, nei casi più avanzati potranno manifestarsi anche fistole vescico||vaginali o vescico||rettali

Si tratta quindi di un tumore che diffonde per contiguità e per via linfatica, più raramente per via ematica

DIAGNOSI:

- **Biopsia mirata** (neoplasia clinicamente evidente)
- **Conizzazione** (neoplasia preclinica) Sul cono l'anatomopatologo dovrà esaminare la profondità di invasione e se c'è interessamento di spazi linfovascolari Se la profondità è <3mm e gli spazi linfovascolari sono negativi il rischio di metastasi linfonodali è praticamente nullo
- **Stadio Ia** → esame istologico della conizzazione
- **Altri stadi** → esame clinico; Rx del torace; TC e/o RMN, cistoscopia e/o rettoscopia (in caso selezionati)

TRATTAMENTO

- **conizzazione (stadio 1-A1)** è sufficiente purchè i margini del cono siano indenni Ci sono dati promettenti per quanto riguarda i coni, quindi tumori intraepiteliali e microinvasivi, che la vaccinazione possa ridurre il rischio di ricaduta
- **isterectomia extrafasciale** associata a **linfadenectomia pelvica (se N +)**
- **Nello stadio Ia2** → **isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica laparoscopica**, anche se in casi selezionati di pz giovani che vogliono avere figli si possono proporre interventi conservativi in centri specializzati
- **In tumori Ib1-Ib2** → **isterectomia radicale o radioterapia esterna + brachiterapia**
 - **L'isterectomia** è un intervento più aggressivo e presuppone un performance status migliore della donna (condizioni generali migliori), con complicanze acute maggiori ma con il vantaggio di rimuovere il tumore in un solo tempo e consentire la stadiazione anatomico-chirurgica;
 - la RT richiede 5-6 settimane, ha meno complicanze acute ma diverse controindicazioni (es diverticolite grave, Chron, colite ulcerosa) con più esiti cicatriziali, può determinare maggiori problemi di stenosi vaginale importante

In definitiva si ritiene che la chirurgia radicale dovrebbe essere appannaggio di pz in migliori condizioni generali

Esistono **tre tipi di isterectomia radicale (A, B e C)**, la radicalità dell'intervento dipende dalle dimensioni e dalle condizioni della neoplasia Esiste una tecnica, detta **nerve sparing**, con cui si cerca di preservare il nervo pudendo-sacrale e l'ipogastrico per mantenere la funzionalità vescicale Se sono presenti fattori di rischio come **linfonodi positivi, margini chirurgici positivi, diametro >4cm, interessamento profondo dello stroma o interessamento microscopico dei parametri** è possibile eseguire post-operatoriamente un trattamento adiuvante di RT o chemioRT; questa deve essere però un'eccezione perché le complicanze e gli effetti collaterali dei due tipi di approccio eseguiti sulla stessa donna si moltiplicano

- **Per i tumori localmente avanzati**, cioè **dall'Ib3 al IIa** → **RT esterna pelvica concomitante a chemioterapia** (platino) seguiti da brachiterapia

In casi particolari, a partire **dal IIb**, si utilizza la **radiochemioterapia concomitante** e in alcuni paesi è ammessa una chemioterapia neoadiuvante (fatta come primo trattamento) a base di cisplatino seguita da **isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica**

Questo tipo di tumore in caso di ricaduta tende a ricadere quasi sempre localmente e la recidiva pelvica è molto pesante per la donna con possibile interessamento delle vie urinarie o rettale che

possono richiedere il posizionamento di stent ureterali per via cistoscopica o una nefrostomia percutanea, ma soprattutto una terapia locoregionale per il trattamento del dolore intenso che si manifesta in caso di coinvolgimento delle strutture nervose

DISTROFIA VULVARE (LESIONE PRENEOPLASTICA)

Le distrofie vulvari sono una serie di **alterazioni dell'architettura dell'epidermide e del connettivo vulvare** dovute ad **alterazioni della crescita e del trofismo del tessuto**

CLASSIFICAZIONE

- **Distrofia iperplastica:** aumento dello spessore epiteliale e della dimensione delle creste e delle papille dermiche, in questi casi è possibile ritrovare un assottigliamento dello strato granuloso e paracheratosi superficiale Questa condizione è ulteriormente suddivisibile in lesioni:
 - **Senza atipia**
 - **Con atipia:**
 - **lieve** interessa solo il terzo inferiore,
 - **moderata** interessa il terzo inferiore e medio
 - **grave** se raggiunge il terzo superiore
- **Lichen sclerosus:** lesione caratterizzata dalla presenza di processi infiammatori con infiltrato parvicellulare sia a livello perivascolare che generalizzato In questo caso si ha una riduzione netta della dimensione delle creste epidermiche e delle papille dermiche con perdita di fibre elastiche da parte del connettivo
- **Distrofia mista:** a seconda dell'aspetto della distrofia iperplastica si distinguono quadri:
 - Senza atipia
 - Con atipia

La classificazione è stata aggiornata con l'introduzione del concetto di **Vulvar intraepitelial Neoplasia (VIN)** ed è stata in seguito perfezionata in:

- **VIN**, ovvero tutte le lesioni intraepiteliali che presentavano atipia, esse possono essere:
 - **Squamose:** possono a loro volta essere suddivise VIN I, II e III sulla base del livello d'invasione
 - **Non squamose**, si possono essenzialmente riscontrare Melanoma in situ e morbo di Paget
- **Lesioni senza atipia**
 - Iperplasia squamosa
 - Lichen sclerosus
 - Altre dermatosi (lichen planus e simplex, psoriasi vulvare, candidosi vulvare, condilomatosi vulvare), non bisogna poi dimenticare che a livello vulvare si trovano ulcere di varia origine, anche idiopatiche o erpetiche

IPERPLASIA SQUAMOSA

- L'insorgenza è favorita **dall'esposizione a sostanze sensibilizzanti o allo sviluppo di microtraumi**
- Il principale sintomo è il prurito ma in base al restringimento dell'ostio si può arrivare persino ad avere fastidio nei rapporti sessuali
- **chiazze biancastre rilevate + lesioni da grattamento**,
- istologia: **iperplasie epiteliali** + incremento dello strato spinoso in un contesto di normale maturazione cellulare e aspetto dello strato basale con talora l'occasionale mitosi tipica
- **Prevenzione:** evitare di indossare vestiti stretti e utilizzare detergenti intimi aggressivi
- **Il trattamento** in genere è cortisonico topico a basso dosaggio applicato 2 volte al giorno per un mese e in seguito una volta al giorno

LICHEN SCLEROSUS

- condizione estremamente diffusa che nella maggioranza dei casi insorge **solo dopo la menopausa**, sebbene ci siano dei casi pediatrici

- Condizione favorita da uno **sbilanciamento tra androgeni ed estrogeni**, che nei quadri infantili è legata al fatto che l'adrenarca preceda il gonadarca. Oggi l'ipotesi principale però è che sia una **collagenopatia** legata ad eventi immunitari
- **Prurito, dolore alla minzione**
- **scomparsa delle piccole labbra, l'incappucciamento del clitoride e l'atrofia tissutale**
- **Terapia:** trattamento corticosteroidico, somministrati per periodi molto lunghi se non addirittura a vita. Nonostante il trattamento farmacologico sia solitamente efficace si ha un tasso di ricomparsa del 7% N
- el caso in cui non si abbia il rapido miglioramento che ci si aspetta in seguito all'inizio della terapia si può ricorrere a biopsia per escludere che la lesione sia una vera e propria neoplasia
- Trattamenti alternativi infine sono il **lipofilling e il trattamento con plasma autologo**

NEOPLASIA INTRAEPITELIALE VULVARE (VIN) (TUMORE)

Lesioni la cui incidenza è in netto aumento, forse anche grazie a migliore detezione e alla maggiore attenzione nella ricerca di lesioni HPV correlate

CLASSIFICAZIONE WHO:

- **LOW GRADE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESION (L-SIL):**
 - lesioni a basso rischio di progressione corrispondenti alle lesioni VIN I
 - Sono condilomi piani p16+ associati a HPV a basso rischio (HPV 6 e 11)
 - Si cerca di prevenire la loro comparsa **tramite vaccinazione** ma quando le si riscontri ci si limita al controllo periodico senza ulteriori trattamenti
- **HIGH GRADE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESION (HSIL):**
 - lesioni p16+ legate ad infezione di HPV ad alto rischio (HPV 16 o raramente 18)
 - corrispondono alle **VIN II e III** e sono talora chiamate anche **uVIN** (undifferentiated VIN)
 - Sono lesioni indifferenziate caratterizzate da cellule con caratteristiche atipiche suddivisibili in una variante **basaloide e una condilomatosa** (di Warty)
 - Hanno un rischio di progressione più marcato rispetto alle lesioni L-SIL ma comunque relativamente basso
 - Essendo legate ad un'infezione queste lesioni sono multifocali e multicentriche
 - Tra i fattori di rischio non bisogna trascurare il fumo di sigaretta, soprattutto per l'effetto d'immunodepressione. Il trattamento d'elezione è la rimozione chirurgica
- **dVIN:**
 - lesioni a differenza delle precedenti **microscopicamente appaiono ben differenziate e sono HPV-indipendenti**,
 - contrariamente alle aspettative però sono lesioni con **marcato rischio di progressione**
 - Normalmente risultano essere cheratinizzate ed unifocali
 - le alterazioni istologiche sono rare
 - La fascia d'età più colpita è quella della donna di 60-70 anni
 - Queste lesioni sono associate a **lichen e iperplasie** e raramente presentano una mutazione focale di **p53**

TERAPIA

VIN di alto grado

- **escissione**, effettuabile con bisturi, **LEEP o laser**, che consente un accurato esame istopatologico per identificare eventuali aree atipiche. Si può ricorrere inoltre a tecniche distruttive, come **laservaporizzazione** o la dtc-crio, in caso di interessamento di sedi critiche
- **5-fluorouracile e l'imiquimod crema** (a base di corticosteroidi). Infine, si può ricorrere alla fotodinamica somministrando acido 5-aminolevulinico che porta alla distruzione selettiva delle cellule che lo hanno assorbito quando colpito da luce di lunghezza d'onda di 633 nm

MALATTIA DI PAGET

- **neoplasia adenocarcinomatosa quasi sempre intraepiteliale che ha come caratteristica quella di diffondere molto oltre i limiti macroscopici della lesione**
- solo il 5-10% dei casi evolvono in carcinomi invasivi anche se in una porzione più significativa (20-25%) questa lesione è associata a **carcinomi di strutture circostanti**, quali adenocarcinomi delle ghiandole sudoripare o delle ghiandole di Bartolino o persino carcinomi rettali o vescicali. In pazienti affetti risulterà quindi fondamentale fare periodicamente la ricerca di sangue occulto nelle feci e la citologia urinaria
- Le **cellule di Paget** (esame istologico) → **cellule ghiandolari atipiche molto voluminose con nucleo abbondante**, pallido ed eccentrico e con nucleoli ipercromatici. All'immunoistochimica, esame che permette una più accurata identificazione, appaiono CK7+, CEA+, cAM52+ e CK20-. L'esame istochimico è importante per studiare i margini chirurgici, identificare eventuali foci di invasione dermica e distinguere cellule con morfologia simile, come le lesioni melanocitiche. Macroscopicamente appaiono come lesioni rosse eczematose dai bordi arciformi ben delimitati, molto simili ad altre alterazioni di tipo infiammatorio-reattivo

TERAPIA

- **parziale vulvectomia**,
- **eczeresi superficiale**, che si spinge fino al piano delle ghiandole apocrine, cercando di tenere un margine libero di 2cm
- **acido 5- aminolevulinico**

CARCINOMA INVASIVO DELLA VULVA

- 4% neoplasie dell'apparato genitale femminile
- circa il 30% dei tumori giungono all'attenzione clinica solo quando localmente avanzati. È quindi importante porre sempre attenzione al **prurito**, sintomo che può essere dovuto ad una pleora di condizioni anche molto gravi; di fronte al prurito genitale non bisogna dare direttamente un trattamento per ridurre il sintomo ma cercare la causa

STADIAZIONE

- **Stadio I:** tumore < 2cm a sua volta suddiviso in:
 - **Ia:** invasione stromale <1mm, il rischio di interessamento linfonodale è nullo e l'unico parametro da considerare è il T
 - **Ib:** invasione stromale >1 mm, il rischio di invasione è variabile a seconda dell'estensione
- **Stadio II:** tumore di qualsiasi dimensioni senza metastasi linfonodali
- **Stadio III:** tumore di qualsiasi dimensione con metastasi linfonodali, sulla base delle caratteristiche delle metastasi (intra o extracapsulari, sede e dimensioni) si suddivide:
 - **IIIa:** 1 linfonodo metastatico > 5mm oppure 1-2 < 5mm
 - **IIIb:** almeno 2 linfonodi metastatici >5 mm o almeno 3 <5mm
 - **IIIc:** presenza di linfonodi metastatici con sconfinamento della capsula
- **Stadio IV:**
 - IVa tumori che hanno interessato l'uretra o la mucosa vaginale, la vescica e il retto
 - IVb: metastasi a distanza

PROGNOSI

- **fortemente condizionata dallo stadio di malattia**, specificamente dallo **stadio linfonodale**, e in particolare parametri predittivi da valutare sono la dimensione del tumore stesso, il grado istologico della lesione, la profondità d'infiltrazione e la sua forma (il **rischio è maggiore nelle lesioni a goccia**)
- In relazione alla profondità d'invasione stromale si può vedere come il rischio di interessamento vari molto sulla base dei millimetri d'infiltrazione

- È importante porre attenzione a come il rischio di infiltrazione dei linfonodi controlaterali sia quasi nullo (0,4%) se gli omolaterali sono negativi e salga sopra al 20%

TRATTAMENTO

- **vulvectomia radicale + linfadenectomia inguinale bilaterale** (in passato) ora **escissione radicale locale**, che assicura cmq un bordo chirurgico senza essere eccessivamente demolitivo + tecnica del linfonodo sentinella, che permette di evitare linfadenectomie non necessarie
- **Radioterapia post-chirurgica** se linfonodi+
- dopo l'intervento si può fare **chirurgia plastica ricostruttiva** usando il muscolo gracile per ricostruire le strutture perdute
- Nel caso di stadi localmente avanzati l'interessamento di alcune strutture quali uretra ed ano rende il tradizionale intervento demolitivo fortemente limitante per la qualità di vita del paziente
- nel caso in cui questo tumore interessi donne giovani si cerca quindi di con **combinazione di radio e chemioterapia** In caso di ottime risposte a questi trattamenti si può persino evitare totalmente la chirurgia

RICORRENZA

- Il rischio di ricorrenza globale è del 37%, con recidive molto spesso locali Questo rischio però può variare molto a seconda dello stadio, della positività dei linfonodi e dall'invasione degli spazi linfovascolari Le possibilità di recupero in caso di recidive locali sono molto buone mentre risultano essere radicalmente più basse in caso di recidive a distanza

MALATTIA TROFOBLASTICA GESTAZIONALE

- Gruppo di neoplasie rare che originano dal tessuto placentare
- Comprendono:
 - Mola vescicolare o idatiforme completa e parziale
 - Mola vescicolare invasiva
 - Persistent gestational trophoblastic disease (GTD)
 - Corioncarcinoma
 - Tumore del sito placentare
 - Tumore trofoblastico epitelioide

MOLA VESCICOLARE O IDATIFORME COMPLETA E PARZIALE E MOLA INVASIVA

una **malattia del trofoblasto**, che impedisce il normale sviluppo dell'embrione

Questa condizione è dovuta ad un difetto della fecondazione, nella quale si assiste alla **degenerazione dei villi coriali in vescicole (cisti)** Ciò non consente un corretto scambio materno-fetale, pertanto

la **gravidanza** è destinata ad **arrestarsi precocemente** L'incidenza nel è particolarmente alta nel Sud-Est asiatico ed in Cina (1:100)

- **Mola completa** condizione legata alla fecondazione di un uovo vuoto da parte di uno spermatozoo, che poi procede a raddoppiare il proprio patrimonio genetico o, molto raramente, legata a un fenomeno di dispermia, ovvero la fecondazione di un uovo vuoto da parte di due spermatozoi in simultanea La cellula ottenuta avrà quindi un corredo di sola origine paterna
- **Mola parziale** La fecondazione di un classico ovocita aploide da parte di due spermatozoi o di uno spermatozoo che da solo replica il proprio patrimonio può portare alla formazione di mola parziale Si ha dunque un cariotipo triploide (69 XXX o 69 XXY) Inizialmente questa condizione può essere associata ad un'iniziale presenza di un embrione
- **Mola invasiva** è una mola idatiforme in cui i villi invadono il miometrio o i vasi sanguigni o si localizzano al di fuori dell'utero, assumendo quindi un aspetto displastico con panatipie cellulari, ma con mantenimento della struttura villosa, qualora anche questa venisse persa significa che vi è stata evoluzione in coriocarcinoma

DIAGNOSI

Anamnesi: diagnosi di gravidanza recente (aborto)

Esame obiettivo: utero di dimensioni superiori e sanguinamento vaginale
ecografia

- la mole vescicolare appare con un caratteristico quadro a **fiocco di neve**, legato alla presenza di numeroso vescicole traslucide con aspetto a grappolo d'uva
- aumento a scatto delle dimensioni dell'utero per rapida proliferazione delle vescicole

Al giorno d'oggi i controlli periodici e gli esami trimestrali permettono di effettuare diagnosi molto prima che si proceda fino a questo punto, e quindi troveremo all'ecografia:

- quadro di aborto in atto o minaccia d'aborto, legato ad una gravidanza anembrionata, e i primi accenni di formazione di vescicole

Dosaggio BetaHCG

Esame istologico da revisione strumentale della cavità uterina la diagnosi di certezza viene fatta dall'anatomopatologo sul pezzo operatorio

SINTOMATOLOGIA

- Questa patologia è caratterizzata da elevati livelli di hCG e quindi è possibile riscontrare fenomeni simpatici molto marcati e persino **ipertiroidismo**, così come quadri di **preclampsia precoce e alterazioni della coagulazione** Gli aumentati livelli di questo ormone determinano anche la formazione di teche luteine molto importanti che si risolvono spontaneamente dopo l'induzione di aborto

MONITORAGGIO RECIDIVA

- A partire da 21 giorni dall'aborto è fondamentale fare un dosaggio del betahCG, per monitorare un'eventuale recidiva di malattia, questo dosaggio è indispensabile in quanto è in grado di individuare la presenza di foci anche di minuscole dimensioni, intorno alla 10^4 cellule, non rilevabili con nessun'altra tecnica Si procede quindi con dosaggi settimanali per il primo mese e poi mensili fino ad almeno il sesto mese
- In questo periodo bisogna evitare una nuova gravidanza in quanto si ha un lasso di tempo in cui non si può distinguere una nuova gravidanza da una recidiva di mola

MALATTIA GESTAZIONALE TROFOBLASTICA PERSISTENTE E CORIOCARCINOMA

- La diagnosi viene posta sulla base della **persistenza di valori elevati di BHCG durante il follow-up di una mola vescicolare** o nel caso in cui l'anatomopatologo individui un coriocarcinoma sul pezzo operatorio
- Non è necessariamente supportata da una conferma anatomo-patologica

STADIAZIONE

In questi casi per fare una stadiazione oltre agli esami ecografici si procede con tecniche di imaging come un Rx del torace, una TC del torace e dell'addome se non persino RCM dell'encefalo in quanto questa neoplasia può diffondere facilmente seguendo il torrente ematico

Si parla di malattia di:

- **Stadio 1** quando essa è confinata utero
- **Stadio 2** quando interessa altre strutture genitali
- **Stadio 3** quando si riscontra estensione polmonare
- **Stadio 4** quando risulta essere diffusa ad altre sedi

Oltre allo stadio per la terapia è importante valutare **lo score**, ovvero il rischio di chemioresistenza della neoplasia Questo parametro è variabile in quanto la malattia persistente oltre che da una mola può derivare da gravidanze a termine, gravidanze ectopiche o aborti Quindi in caso di lesioni emorragiche con bhCG alto in una donna con episodio gravidico di qualunque natura bisogna sempre fare ulteriori indagini

TERAPIA

- radioterapia

- a basso rischio il trattamento è solamente metotrexate e acido folico a giorni alterni per 2-3 cicli, se si instaura chemio resistenza si può passare a polichemioterapia con EMA/CO (Etoposide, Methotrexate, Actinomycin D, Cyclophosphamide, Vincristine)

PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA (PMA)

Per Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) si intende una serie di metodiche atte a superare eventuali condizioni presenti nella coppia che ostacolano completamente o parzialmente la possibilità di concepire naturalmente

- **Sterilità:** l'incapacità di ottenere una gravidanza entro 2 anni di regolare attività sessuale In realtà oggi si tende a ridurre questo intervallo, perché le donne cercano un figlio molto più avanti negli anni rispetto al passato, quindi, già dopo 6-9 mesi di attività sessuale regolare senza successo è meglio cercare di capire cosa non funziona
- **Infertilità:** incapacità della donna di portare a termine la gravidanza (ie rimane incinta ma poi va incontro ad aborto)

EPIDEMIOLOGIA:

secondo una stima dell'OMS, circa il 10-20% delle coppie nei paesi industrializzati soffre di problemi di fertilità:

- nel 50% dei casi dipende dalla donna,
- nel 40% dall'uomo,
- nel 10% da entrambi (percentuale in crescita)

PROCEDURE DIAGNOSTICHE ED EZIOLOGIA DELL'INFERTILITÀ

Nell'approccio iniziale alla coppia sterile è molto importante l'anamnesi:

- **Anamnesi relativa all'infertilità:** anamnesi mestruale (indagare oligomenorree che possono essere un sintomo di problematiche del processo ovulatorio), anni di tentativi, precedenti cure mediche per sterilità (alcune assumono su consiglio del ginecologo clomifene citrato, estrogeno di sintesi per indurre l'ovulazione, ma va evitato perché tutte le tecniche che interferiscono con la fertilità vanno eseguite sotto monitoraggio stretto per evitare il rischio di una super-ovulazione)
- **Anamnesi medica generale:** problemi attuali, assunzione di farmaci, ricoveri ospedalieri Es in caso di diabete, deve essere ben compensato nel momento in cui si tenta una gravidanza; in caso di ipertensione, la donna deve sospendere l'uso di sartani o ACE inibitori; in caso di deficit di acido folico, è necessario fare una supplementazione)
- **Anamnesi chirurgica:** interventi sulla pelvi, es per appendicite, rimozione cisti ovarica, endometriosi Infatti, possono comportare sequele cicatriziali che possono configurare un fattore uterino o tubarico dell'infertilità
- **Anamnesi sessuale:** frequenza e momento dei rapporti; è importante temporizzare i rapporti nei periodi fecondi per avere un figlio (un tempo non era un problema, ma ora lo è diventato per le coppie che vivono separate a causa del lavoro o altro)
- **Stile di vita:** fumo e alcol (fattori negativi), attività lavorativa e attività fisica
- **Aspetti psicoetici:** accettazione delle tecniche di PMA sul piano etico e psicologico, perché per la donna sono invasive ed impegnative, mentre non lo sono per l'uomo

DIAGNOSTICA FEMMINILE

La sterilità femminile può avere diverse cause:

- **Cause ormonali** nel 30-40% dei casi: fattore **ovulatorio**, ossia turbe dell'ovulazione: anovulazione cronica, disfunzione del corpo luteo, iperprolattinemia
- **Cause organiche** nel 50% dei casi: fattore **anatomico** o fattori uterini-tubarici:

- Alterata funzionalità tubarica: è necessaria una perfetta coordinazione e funzionalità dell'apparato muscolare e delle strutture epiteliali ciliate per ottenere un efficace movimento peristaltico, con battiti regolari delle ciglia, che spinga l'uovo verso la cavità uterina
- Endometriosi: può portare all'occlusione tubarica o alla dislocazione del padiglione tubarico con una conseguente maggiore difficoltà nella captazione dell'uovo; può alterare la progressione dell'uovo fecondato; può determinare la produzione di prostaglandine, che causano processi di luteinizzazione follicolare prima della deiscenza (motivo funzionale di infertilità); può portare alla produzione di citochine tossiche per spermatozoi e ovociti
- Fattore cervicale-vaginale
- PID
- Malformazioni uterine
- Leiomiomi: hanno un ruolo discusso, in generale si ritiene che i leiomiomi pedunculati sottosierosi non diano problemi mentre possono darli i leiomiomi sottomucosi per l'impianto, o quelli intra-cervicali di grandi dimensioni che possono causa problemi di contrattilità
- Nel 10-20% dei casi la sterilità è detta inspiegabile ed è in parte riconducibile a:
 - Cause **recettoriali**: alterata ricettività mucosa cervicale o endometriale all'azione di estrogeni e/o progesterone, molto difficile da verificare nella pratica clinica Ad oggi, la scarsa capacità di recezione dell'endometrio verso il prodotto del concepimento è la causa della maggioranza dei fallimenti delle tecniche di PMA; questo può dipendere da anomalie congenite dell'ovocita stesso o da problematiche di funzionalità dell'endometrio ancora non ben definite
 - Cause **immunologiche**: anticorpi antisperma e antiembrione Si possono avere alterazioni dei processi di capacitazione degli spermatozoi (fattore cervicale): la capacitazione avviene in gran parte nelle cripte del canale cervicale, ricche di glicogeno, perché gli spermatozoi non hanno riserve energetiche proprie e devono fare affidamento sull'apparato genitale femminile; ma a questo livello si possono trovare anticorpi anti-spermatozoo

PROCEDURE DIAGNOSTICHE

Le procedure diagnostiche per la donna prevedono:

- **Valutazione ormonale**:
 - Al secondo-terzo giorno del ciclo: FSH, LH, estradiolo, prolattina, TSH, free T3, free T4 (per evidenziare distiroidismi che possono portare a infertilità), 17OHP, androstenedione, DHEAS; cortisolo, AMH (ormone anti-mulleriano)
 - All'ottavo, dodicesimo, sedicesimo, ventesimo e ventiquattresimo giorno: FSH, LH; estradiolo, progesterone (questi ultimi due anche solo negli ultimi due prelievi) Il progesterone rappresenta il principale marcatore del processo ovulatorio
- **Ecografia pelvica e poi transvaginale**: permette una valutazione morfologica dell'utero (per la ricerca di malformazioni, fibromi sottomucosi etc), delle ovaie (PCO, generalmente già nota alla donna; cisti), dell'endometrio Inoltre, di norma non alla prima visita ma nelle successive, si esegue una conta dei follicoli antrali, che costituisce uno degli elementi più importanti della valutazione della riserva ovarica, insieme alla misurazione dell'ormone antimulleriano prodotto dalle cellule della teca e della granulosa; in particolare, diventa ancora più importante in caso di policistosi o chemioterapia citotossica potenzialmente lesiva su questi organi
- **Tamponi vaginali**: per escludere patologie cervicali Si effettuano soprattutto ricerche per germi responsabili di endo-cervicite (Chlamydia trachomatis, gonorrea) o di vaginite (Trichomonas, Candida, germi anaerobi), ma anche micoplasma, germi comuni, altri miceti, ureoplasma
- **Pap test**: per escludere patologie cervicali
- **Isterosalpingografia** (non più utilizzata) o **isterosonografia**: permette una valutazione dell'anatomia delle tube, una valutazione del flusso attraverso di esse da parte del mezzo di contrasto iniettato (un liquido per l'ecografia, un mezzo di contrasto radiopaco per l'isterosalpingografia), ed uno studio della

falda che si forma nel cavo del Douglas Se il liquido riesce a passare, si ha conferma della pervietà delle tube; in caso contrario, si ha un'ostruzione

- **Isteroscopia:** tecnica endoscopica diagnostico-terapeutica, che permette di visualizzare direttamente la vagina, il collo dell'utero, il canale cervicale, la cavità uterina e gli orifizi tubarici In questo modo si possono indagare polipi, fibromi sottomucosi, l'apertura o meno degli osti etc
- **Laparoscopia:** permette di visualizzare direttamente le ovaie e studiare la morfologia esterna dell'utero Inoltre, è possibile valutare le salpingi e la loro pervietà, anche eseguendo una salpingocromoscopia (si inietta mezzo di contrasto colorato per vedere se fuoriesce dalle tube Infine, si osserva la pelvi alla ricerca di patologie aderenziali peritoneali o dell'utero, soprattutto in caso di pregressa chirurgia sull'apparato pelvico o PID croniche, e focolai endometriosisi È indicata soprattutto in casi di endometriosisi

DIAGNOSTICA MASCHILE

Le **cause di sterilità maschile** sono varie, anche se comunque il caso più frequente è **la sterilità idiopatica:** le più importanti sono infezioni, criptorchidismo, endocrinopatie, ostruzioni (es le ePIDidimiti) È possibile poi avere anche varicocele, anomalie cromosomiche, tumore del testicolo, malattie sistemiche etc Nel caso di tumore del testicolo, generalmente si esegue un prelievo del seme prima dell'inizio della chemioterapia

- **Analisi del liquido seminale: test di capacitazione e spermogramma**
 - Caratteri macroscopici: aspetto, colore, volume, viscosità, pH
 - Caratteri microscopici: concentrazione nemaspermica, motilità, morfologia

Nella **valutazione della motilità**, si distinguono vari gradi:

- **A: motilità progressiva rapida** (25 mm/s a 37 °C e 20 mm/s a 20 °C: 25 mm corrispondono approssimativamente alla lunghezza della testa di cinque spermatozoi o alla metà della lunghezza di una coda)
- **B: motilità progressiva più lenta o irregolare**
- **C: motilità non progressiva**
- **D: spermatozoo immobile**

Gli spermatozoi con motilità A e B sono i più importanti e devono essere contati per primi Successivamente verranno contati gli spermatozoi con motilità C e D nella stessa area

Alcune definizioni:

- Normozoospermia: eiaculato normale, secondo i valori di riferimento
- Oligozoospermia: concentrazione spermatica inferiore ai valori di riferimento del laboratorio
- Astenozoospermia: motilità media inferiore ai valori di riferimento
- Teratozoospermia: morfologia alterata rispetto ai valori di riferimento
- Oligoastenoterato-zoospermia: indica un'alterazione di tutte e tre le variabili
- Azoospermia: assenza completa di spermatozoi nell'eiaculato
- Aspermia: assenza di eiaculato Indicazioni per la biopsia testicolare
- Azoospermia ostruttiva: gli spermatozoi sono regolarmente prodotti ma non raggiungono la prostata Può essere post infiammatoria, o per agenesia del canale deferente In questo caso, è possibile prelevare gli spermatozoi dal dotto deferente e poi procedere con la tecnica ICSI
- Azoospermia secretiva: la via spermatica è normale, ma sono prodotti spermatozoi anomali Può essere dovuta a varie cause, es ipospermatogenesi, sindrome a sole cellule di Sertoli (casi più gravi, congenita), arresto maturativo della spermatogenesi a vari stadi

METODICHE DI PROCREAZIONE ASSISTITA

- **Metodiche di I livello: inseminazione intrauterina (IUI)** Si fa prima una stimolazione ovarica ormonale* (questo è un passaggio comune a tutte le tecniche) Quando il follicolo è maturo (monitorato ecograficamente), si preleva il liquido seminale e lo si sottopone al **test di capacitazione:** il liquido viene depurato da eventuali cell infiammatorie e prostaglandine (che altrimenti indurrebbero contrazioni della muscolatura uterina), dunque la soluzione contenente spermatozoi viene iniettata in utero

Questa tecnica è molto semplice, ma richiede che non vi siano processi infettivi in atto (con Pap test e colture da tamponi vaginali), perché vi è il rischio di trasmissione di germi in utero, con conseguente PID. Si ricorre a questa tecnica quando vi è infertilità nella donna da cause sconosciute, endometriosi in stadio I o II, quindi lieve, infertilità maschile di grado lieve-moderato

- **Metodiche di II livello** Si utilizzano in caso di fallimento delle tecniche di primo livello, oppure in caso di occlusione tubarica (es salpingectomia bilaterale, endometriosi, PID...), o infertilità maschile medio-grave
 - **FIVET (fecondazione in vitro con trasferimento intrauterino di embrioni):** è la prima messa in atto. L'ovocita e lo spermatozoo sono messi a contatto in una provetta, ma la fecondazione avviene spontaneamente. Gli embrioni ottenuti vengono scelti dall'embriologo e quindi introdotti in utero
 - **ICSI (iniezione di un singolo spermatozoo all'interno del citoplasma di un ovocita):** (se la FIVET fallisce, si ricorre a questa tecnica) lo spermatozoo viene iniettato direttamente nel citoplasma dell'ovocita. Il patrimonio genetico dello spermatozoo, anche non vitale, viene inserito direttamente nel citoplasma della cellula uovo. Gli embrioni così ottenuti vengono trasferiti in cavità uterina. Si preferisce questa tecnica quando vi sia un'infertilità maschile pura (es oligospermia severa o totale, eiaculazione retrograda, teratospermia, azoospermia...), oppure se si utilizzano ovociti crioconservati o seme congelato, in tali casi, date le possibilità di gravidanza limitate, si cerca da subito la tecnica migliore
- **Metodiche di III livello: PGD (diagnosi preimpianto)** È associata ai primi due livelli, non alternativa, ma è ancora gravata da problematiche tecniche ed etiche importanti. Gran parte degli aborti precoci dipende da anomalie degli embrioni, per cui è stato proposto l'uso della diagnostica genetica preimpianto per migliorare gli esiti. Quindi si prelevano in fase embrionale precoce uno o due blastomeri senza toccare il polo embrionario, quindi si cercano sul materiale eventuali anomalie cromosomiche o difetti genetici. Questa tecnica potrebbe non essere del tutto sicura; alcuni difetti iniziali potrebbero essere recuperati dall'embrione; vi è il rischio di indurre danni all'embrione stesso. Per questo motivo, oggi la tecnica è riservata ad alcuni casi precisi: si utilizza nelle donne sopra i 40 anni che non hanno avuto successo in precedenza, ma viene soprattutto proposto alle coppie sane, ma possibili portatrici di malattie genetiche. Si esegue, quindi, in caso di **alterazioni cromosomiche in uno o entrambi i membri della coppia** (anomalie strutturali e numeriche) o di **difetti genetici ereditari** (fibrosi cistica, talassemia, emofilia, distrofia muscolare di Duchenne) per evitare di impiantare un ovocita malato

Le percentuali di gravidanze a termine per singola volta sono: per la IUI, 12%; per la FIVET, circa 25%; per la ICSI, 25-30%. Inoltre, la percentuale di gravidanze è doppia, ma un numero consistente va incontro ad aborti precoci (la cosiddetta gravidanza biochimica)

INDUZIONE MULTIPLA DELL'OVULAZIONE*

Tutte le tecniche di PMA presuppongono come primo passaggio un processo di induzione di super-ovulazione/induzione multipla dell'ovulazione, che si basa sull'utilizzo di **FSH ricombinante** che presenta una maggiore sicurezza e tollerabilità

La somministrazione continua di FSH infatti non fa terminare la fase di reclutamento dei follicoli, perciò anche i follicoli che normalmente sarebbero andati incontro ad atresia vanno incontro a maturazione, in modo da ottenere molti follicoli (*infatti, normalmente si ha un calo di FSH indotto dalla produzione degli estrogeni da parte dei follicoli, quindi solo gli ovociti con un maggior numero di recettori per l'FSH che sono quindi in grado di procedere nel processo di maturazione indipendentemente dai livelli di FSH (follicolo/i dominante/i), gli altri vanno incontro ad atresia. Si ha quindi una fase di reclutamento e poi una di selezione, al termine della quale solo il follicolo dominante va incontro a maturazione*)

La scelta del protocollo di induzione multipla dell'ovulazione si basa su:

- **Dosaggio FSH, LH, E2** al secondo-terzo giorno del ciclo: i valori di riferimento sono:
 - FSH 4-8 mUI/ml
 - LH 2-6 mUI/ml
 - E2 (estradiolo) > 50 pg/ml

Altrimenti, la risposta ovarica viene definita scarsa

- **Età della paziente:**
 - Se < 35 anni: inizio terapia con basse dosi di gonadotropine (100 UI/die); è raro tuttavia che una donna sotto i 35 anni si serva di tecniche di PMA
 - Se > 35 anni: alte dosi (150 UI/die)
- **Storia clinica:** interventi sulle ovaie, PCO (sindrome dell'ovaio policistico, possono essere iper-responsive ed avere problemi di iperstimolazione), poor responders

monitoraggio della crescita follicolare multipla

- **Dosaggio ormonale** (FSH, LH, progesterone ed estradiolo) Gli estrogeni sono proporzionali al livello di maturazione follicolare
- **Ecografia transvaginale**, permette di monitorare il numero dei follicoli, il loro diametro medio, lo spessore e l'ecostruttura dell'endometrio

Questo monitoraggio è necessario in quanto lo sviluppo di diversi follicoli porta il rischio di una **sindrome da super-ovulazione**, inoltre, è necessario vedere quando il (o i) follicolo dominante raggiunge il grado di maturazione necessario per la somministrazione di HCG, il prelievo dell'ovocita e l'esecuzione delle tecniche di PMA

Inibizione ipofisaria

Durante i cicli di stimolazione ovarica la **prematura comparsa del picco di LH** può incorrere quando i follicoli stanno ancora maturando, ed il susseguente innalzamento dei livelli plasmatici di **progesterone** può interferire in modo negativo su **endometrio ed ovociti** Perciò si utilizzano gli analoghi o antagonisti del GnRH per prevenire questo picco di LH

- **Analoghi del GnRH:** inducono dapprima una liberazione degli ormoni accumulati nelle cellule (fase di flare up), poi un blocco totale della sintesi e della secrezione con azione protratta
- **Antagonisti del GnRH:** competono con il GnRH per il suo recettore, diminuendo o annullando del tutto quella del neuroormone; quindi bloccano la secrezione di LH e FSH da parte dell'adenoipofisi Hanno un effetto terapeutico più rapido rispetto agli agonisti del GnRH ma hanno breve emivita e pertanto è necessario praticare iniezioni giornaliere per mantenere l'effetto Sopprimono la secrezione in maniera dose-dipendente: a piccole dosi la soppressione dell'LH è minima mentre a dosi elevate può essere raggiunta una completa soppressione dell'LH Non danno il flare up tipico degli agonisti, quindi hanno minori effetti collaterali

protocolli di somministrazione degli agonisti o antagonisti del GnRH:

- **Protocollo lungo:** viene somministrato almeno 7 giorni prima del ciclo mestruale (fase medio-luteinica) Si induce pertanto uno stato di ipogonadismo ipogonadotropo prima dell'inizio della stimolazione con gonadotropine (che invece vengono somministrate a partire dalla 2°-3° giornata del ciclo)
- **Protocollo corto** (flare up): la somministrazione avviene dal 2°-3° giorno del ciclo mestruale contemporaneamente a quella delle gonadotropine esogene, continuando sino al giorno dell'HCG in questo modo sfrutta la fase di flare up con la liberazione di gonadotropine, che favoriscono la sintesi di estrogeni

Questo protocollo è più aggressivo (usato nelle poor responders) (pazienti > 40 anni o che hanno prodotto < 3 ovociti nel precedente ciclo di stimolazione);

Vantaggi: minor fabbisogno di gonadotropine, minore durata della stimolazione

somministrazione dell'HCG e pick up ovocitario

Quando i **livelli di estrogeni sono sufficientemente alti e soprattutto lo studio dei follicoli antrali conferma la maturazione follicolare**, si somministra **HCG sintetico** Questa somministrazione simula il **fisiologico picco dell'LH**, in quanto l'HCG sintetico ha struttura ed azione simile all'LH presente nelle donne gravide: si ha quindi maturazione degli ovociti e deiscenza follicolare È seguita da inseminazione o pick up ovocitario ecoguidato dopo circa 36 ore, cioè un'aspirazione transvaginale eco-guidata degli ovociti,

effettuata in day hospital in anestesia La stessa mattina il partner effettua la raccolta del liquido seminale Si procede quindi con la FIVET o l'ICSI

EMBRYO TRANSFER (Trasferimento embrioni con il minimo traumatismo)

Dopo la fecondazione in vitro, l'embriologo sceglie l'embrione o gli embrioni migliori da trasferire nella cavità uterina

Si utilizzano cateteri molto sottili, morbidi e flessibili, guidati tramite ecografia, per depositare il/gli embrione/i in prossimità del fondo dell'utero con pochissimo mezzo di coltura (infatti quest'ultimo potrebbe indurre contrazione uterina) Non vi è un rischio concreto di lesionare l'utero, ma il transfer può essere reso difficile dalla presenza di muco e sangue, o dalla stimolazione di contrazioni uterine Inoltre, non è esclusa la possibilità di gravidanze extrauterine, dovute ad un errore di collocamento o al caso sfortunato di contrazioni che spingono l'embrione verso la tuba dopo la sua deposizione

È possibile trasferire:

- 1 embrione di buona qualità con incidenza nulla di gravidanze multiple
- 3 embrioni di qualità intermedia ad alto tasso di impianto ed alto tasso di gravidanze multiple

SUPPLEMENTAZIONE CON PROGESTERONE

Contemporaneamente all'embryo-transfer e per almeno 2 settimane inizia la **supplementazione** di progesterone In caso di positività del test di gravidanza la supplementazione dovrà essere continuata:

- O per 30 gg dopo l'embryo transfer
- O fino alla visualizzazione dell'attività cardiaca fetale
- O fino alla 12° settimana di gestazione (quando la placenta comincia a produrre progesterone)

La somministrazione può avvenire per via orale, intramuscolare, trans-dermica, vaginale (sotto forma di progesterone micronizzato, forma più utilizzata perché più simile a quella naturale e priva di effetti collaterali; sono disponibili ovuli vaginali, gel, creme vaginali); quest'ultima è di solito la preferita Si assume la sera prima di andare a letto, in quanto il progesterone può indurre stanchezza e sonno, da somministrare la sera

*Di norma, il progesterone viene prodotto da parte del **corpo luteo gravidico**, che non va incontro ad atresia perché sostenuto dall'HCG prodotto dal sincizio trofoblasto Potrebbe sembrare controintuitivo fare una supplementazione luteale, in quanto molti follicoli sono andati incontro ad ovulazione e quindi dovrebbe essere prodotta una buona quantità di progesterone Tuttavia, la supplementazione ha alla base dei razionali ben precisi:*

- *Non si può essere certi a priori della quantità di progesterone prodotto dai corpi lutei, quindi si preferisce avere un maggior grado di certezza con la supplementazione*
- *Gli elevati livelli di estradiolo in fase luteale per effetto dei cicli di stimolazione ovarica hanno un effetto negativo sulla recettività endometriale*
- *L'uso di analoghi del GnRH comporta una prolungata inibizione della funzione ipofisaria, privando il corpo luteo del suo sostegno fisiologico*