

COLLANA SIGO 2023

Volume 2

APPROCCI
INTEGRATI
ALLA SALUTE
FEMMINILE



SIGO
SOCIETA' ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

edra



Copyright © 2024 by EDRA S.p.A.
EDRA S.p.A.
Via G. Spadolini 7
20141 Milano, Italia
Tel. 02 88184.1
Fax 02 88184.302

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo, compresi i microfilm e le copie fotostatiche, sono riservati per tutti i Paesi.

Fuori commercio

La medicina è una scienza in perenne divenire. Nelle nozioni esposte in questo volume si riflette lo "stato dell'arte", come poteva essere delineato al momento della stesura in base ai dati desumibili dalla letteratura internazionale più autorevole. È soprattutto in materia di terapia che si determinano i mutamenti più rapidi: sia per l'avvento di farmaci e di procedimenti nuovi, sia per il modificarsi, in rapporto alle esperienze maturate, degli orientamenti sulle circostanze e sulle modalità d'impiego di quelli già in uso da tempo. Gli Autori, l'Editore e quanti altri hanno avuto una qualche parte nella stesura o nella pubblicazione del volume non possono essere ritenuti in ogni caso responsabili degli errori concettuali dipendenti dall'evolversi del pensiero clinico; e neppure di quelli materiali di stampa in cui possano essere incorsi, nonostante tutto l'impegno dedicato a evitarli. Il lettore che si appresti ad applicare qualcuna delle nozioni terapeutiche riportate deve dunque verificarne sempre l'attualità e l'esattezza, ricorrendo a fonti competenti e controllando direttamente sul riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato ai singoli farmaci tutte le informazioni relative alle indicazioni cliniche, alle controindicazioni, agli effetti collaterali e specialmente alla posologia.

COLLANA SIGO 2023

Volume 2

APPROCCI INTEGRATI
ALLA SALUTE FEMMINILE

**GESTIONE
DELLA
GRAVIDANZA
DA PMA**



SIGO
SOCIETA' ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

edra

ESTENSORI/REVISORI

Maddalena Morlando, Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università della Campania “Luigi Vanvitelli”, Napoli

Tullio Ghi, UO di Ostetricia e Ginecologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma

Massimo Agosti, Direttore Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi dell’Insubria

Alessandra Andrisani, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera Università di Padova

Irene Cetin UOC Ostetricia e Ginecologia Ospedale Buzzi, Università degli Studi di Milano, Dipartimento “Donna, Mamma e Neonato”, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

Giuseppe D’Amato, Direttore Centro di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) di Coversano

Enrico Ferrazzi, Dipartimento della Donna del Bambino e del Neonato, Fondazione Cà Granda Policlinico di Milano - Mangiagalli

Gianluca Gennarelli, Centro di Fisiopatologia della Riproduzione e PMA, Ospedale Sant’Anna di Torino

Roberto Jura, Dipartimento Materno Infantile, ASL di Biella

Luca Mencaglia, UOC di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) Cortona

Maria Laura Pisaturo, AOR San Carlo, Potenza

Federico Prefumo, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

Nadia Rovelli, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano Bicocca

Valerio Pisaturo, Clinica Ospedaliero-Universitaria, Policlinico Umberto I, Roma

Nicola Colacurci, Dipartimento della Donna e del Bambino, Università della Campania “Luigi Vanvitelli”, Napoli. Presidente SIGO

SOMMARIO

PREFAZIONE	5
DATAZIONE DELLA GRAVIDANZA	7
DIABETE GESTAZIONALE	8
DISORDINI IPERTENSIVI DELLA GRAVIDANZA	10
PARTO PRETERMINE	12
PATOLOGIA TROMBOEMBOLICA	13
ANOMALIE CONGENITE FETALI	14
ALTERAZIONI DELLA CRESCITA FETALE	16
ANOMALIE PLACENTARI	18
SINDROMI CROMOSOMICHE E GENETICHE	20
TEMPISTICA E MODALITÀ DEL PARTO	23
PROFILASSI FARMACOLOGICA IN GRAVIDANZA DA PMA	24
VISSUTO DELLA GRAVIDANZA	27
BIBLIOGRAFIA	28

PREFAZIONE

Il presente documento nasce con l'obiettivo di fare il punto sugli esiti ostetrici, materni e perinatali delle gravidanze ottenute mediante procreazione medicalmente assistita (PMA). Si prefigge anche di indagare l'esistenza di possibili differenze di evoluzione/esiti tra la gravidanza da PMA omologa e quella da PMA eterologa. Un ulteriore scopo è quello di fornire raccomandazioni utili a tutti gli operatori che si occupano di PMA al fine di eseguire un corretto counselling sulle principali complicazioni che caratterizzano la gravidanza eventualmente ottenuta dopo il trattamento, tenendo conto dell'anamnesi della paziente/coppia e della presenza di eventuali condizioni di rischio antecedenti alla gravidanza e della tecnica utilizzata (FIVET/ICSI, ciclo a fresco/congelato, omologa vs eterologa).

Il counselling dovrà focalizzarsi sui seguenti aspetti:

- management dell'eventuale gravidanza in rapporto ai rischi specifici della gestante;
- screening/diagnosi prenatale delle aneuploidie e delle malformazioni congenite;
- screening/prevenzione delle principali complicazioni ostetriche;
- opzioni di terapia/profilassi consigliata nel primo trimestre di gravidanza;
- modalità del parto.

Tale documento si pone infine l'obiettivo di creare un consenso unanime tra tutti i professionisti della salute deputati a seguire la coppia nel percorso riproduttivo (medici di medicina della riproduzione, medici territoriali, medici di medicina perinatale, ostetriche, ecografisti).

DATAZIONE DELLA GRAVIDANZA

In caso di gravidanza ottenuta da PMA, la datazione della gravidanza può essere calcolata sia sulla base della data del transfer, sia sulla base della misurazione della lunghezza vertice-sacro (CRL) eseguita nel primo trimestre di gravidanza. Le due modalità presentano lievi differenze (differenza media di circa un giorno in vari studi) [1-4] che non sono clinicamente significative ai fini della corretta datazione della gravidanza. Linee guida nazionali e internazionali [5-7] raccomandano, in caso di gravidanze ottenute da PMA, che per la datazione venga utilizzata la data del prelievo ovocitario, o la data del transfer e l'età dell'embrione al transfer. È necessario documentare chiaramente nel referto ecografico la modalità di datazione.

RACCOMANDAZIONI

- Questo gruppo di lavoro raccomanda che nelle gravidanze ottenute da PMA per una corretta datazione si utilizzi come riferimento la data dell'embrio-transfer: il calcolo dell'epoca di amenorrea si ottiene quindi sottraendo a tale data 17 giorni, in caso di transfer eseguito in terza giornata, o 20 giorni in caso di trasferimento dell'embrione in quinta giornata (blastocisti).

DIABETE GESTAZIONALE

Nel determinismo del diabete gestazionale (Gestational Diabetes Mellitus, GDM) in gravidanze ottenute da PMA, entrano in gioco diversi fattori, tra cui l'infertilità in quanto tale, la sindrome dell'ovaio policistico (Polycystic Ovary Syndrome, PCOS), l'indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) >30 e l'età materna avanzata, condizioni di più frequente riscontro nelle donne che si sottopongono a PMA. L'aumentata incidenza di GDM in gravidanze da PMA sembrerebbe maggiormente legata alla più alta prevalenza di fattori di rischio anamnestici per GDM nella popolazione di donne che accedono alla PMA, che alla PMA di per sé [8-13]. Tuttavia, recentemente sono stati identificati ulteriori fattori di rischio per GDM legati alla PMA, quali precedente sviluppo di sindrome da iperstimolazione ovarica (Ovaric Hyperstimulation Syndrome, OHSS) e utilizzo di progesterone iniettivo. In particolare, l'utilizzo di progesterone iniettivo durante le prime 10-12 settimane gestazionali è risultato associato a un rischio raddoppiato di sviluppare GDM, rispetto all'utilizzo di progesterone per via vaginale [14]. In caso di PMA eterologa le evidenze disponibili (di bassa qualità) non sembrano suggerire un aumento del rischio di GDM in gravidanze singole da ovodonazione rispetto alle gravidanze singole da PMA omologa [15], tuttavia va tenuto conto del fatto che questa metodica di PMA viene in genere effettuata in una popolazione di donne con più alta prevalenza di fattori di rischio per GDM (per es., età avanzata).

RACCOMANDAZIONI

- Questo gruppo di lavoro suggerisce che nelle gravidanze ottenute da PMA venga eseguito uno screening antenatale del GDM (OGTT da 75 g) tra 24-28 settimane, come peraltro sarebbe raccomandabile in tutte le gravidanze. Lo screening dovrebbe essere anticipato a 16-18 settimane nelle gestanti in cui vi è un rischio anamnestico più elevato. Oltre ai casi previsti dalle linee guida per la gestione della gravidanza fisiologica suggeriamo di indirizzare a OGTT precoce le pazienti con PCOS, quelle con OHSS e quelle sottoposte a trattamento con progesterone iniettivo.

DISORDINI IPERTENSIVI DELLA GRAVIDANZA

In letteratura viene riportata un'associazione tra PMA e aumentata incidenza di disturbi ipertensivi della gravidanza. Una metanalisi di 50 studi ha riportato un aumento del rischio del 30% (rischio relativo, RR, 1,30, intervallo di confidenza, IC, al 95% 1,04-1,62) rispetto alle gravidanze ottenute con concepimento spontaneo [16]. Il rischio riportato è ancora più alto nelle gravidanze ottenute da fecondazione eterologa rispetto alle PMA omologhe, con un odds ratio, OR, pari a 3,08 (IC al 95% 2,26-4,19) [17-18]. L'associazione tra PMA eterologa e disturbi ipertensivi della gravidanza è da attribuirsi verosimilmente a fattori immunitari (mismatch tra antigeni materni ed embrionari, preparazione farmacologica dell'endometrio) [19]. Tuttavia, questa aumentata incidenza è in parte riconducibile a condizioni materne associate alla sterilità (per es., età avanzata, PCOS) e indipendenti dalla PMA. Gli algoritmi attualmente disponibili per la valutazione del rischio di preeclampsia nel 1° trimestre includono la PMA tra i fattori di rischio considerati, pur non differenziando la fecondazione omologa da quella eterologa [20].

L'utilizzo di basse dosi di acido acetilsalicilico (ASA) è diffuso in medicina della riproduzione. L'efficacia dell'ASA a basse dosi nel ridurre il rischio di complicanze ipertensive nella gravidanza da fecondazione assistita non è provata.

RACCOMANDAZIONI

- Questo gruppo di lavoro ritiene che, in assenza di specifici fattori di rischio per disturbi ipertensivi della gravidanza, la sola PMA non rappresenti una condizione di rischio tale da giustificare lo screening per la preeclampsia nel primo trimestre o l'assunzione di ASA in tutte le donne con gravidanza ottenuta da PMA.

RACCOMANDAZIONI

- In questa popolazione è indicato un attento monitoraggio della pressione arteriosa soprattutto nel 3° trimestre di gravidanza.
- Come per le gravidanze da concepimento spontaneo, in presenza di uno specifico fattore di alto rischio per disturbi ipertensivi della gravidanza (precedente patologia ipertensiva della gravidanza, patologia renale cronica, patologie autoimmuni – lupus eritematoso sistemico o sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi – diabete mellito di tipo 1 o 2, ipertensione cronica) o di più di uno dei fattori di rischio moderato (nulliparità, età materna ≥ 40 anni, BMI > 35 , storia familiare di preeclampsia) va considerata la somministrazione profilattica di ASA a partire dalle 12 settimane di gravidanza [21].

PARTO PRETERMINE

Il rischio di parto pretermine nelle gravidanze singole da PMA senza fattori di rischio associati sembra aumentato di circa 2 volte rispetto alle gravidanze spontanee. Tuttavia tale dato è evidenziato solo da una metanalisi basata su studi primari di media o bassa qualità, che non ha tenuto in considerazione numerosi fattori confondenti [22]. Anche relativamente alle gravidanze singole ottenute da PMA eterologa, i dati disponibili in letteratura evidenziano un rischio circa doppio di parto pretermine rispetto alle gravidanze ottenute da PMA omologa [15]. Gli studi disponibili non riportano la distinzione tra i parti pretermine spontanei e quelli iatrogeni. Questo limita fortemente le possibilità interpretative sulla genesi dell'aumentata incidenza di parto pretermine nelle gravidanze da PMA, che potrebbe quindi essere dovuta a un eccesso di complicanze materne o fetali che richiedano l'espletamento di un parto prematuro iatrogeno (per es., preeclampsia, restrizione della crescita fetale). Le principali linee guida nazionali e internazionali non raccomandano uno screening universale con cervicometria durante l'esame ecografico del 2° trimestre nelle donne prive di fattori di rischio per parto pretermine [5,6,23-25]. Allo stato attuale la PMA non è considerata un fattore specifico di cui tenere conto nella valutazione del rischio di parto pretermine [26-28].

RACCOMANDAZIONI

- Questo gruppo di lavoro non raccomanda nelle gravidanze da PMA l'assunzione di progesterone per la prevenzione del parto prematuro o lo screening ecografico mediante misurazione transvaginale della lunghezza cervicale (cervicometria) in assenza di altri fattori di rischio.
- La valutazione del rischio di parto pretermine spontaneo nelle gravidanze singole o multiple va condotta pertanto indipendentemente dalla modalità di concepimento.

PATOLOGIA TROMBOEMBOLICA

Le tecniche di fecondazione in vitro sono tra i fattori di rischio di tromboembolia in gravidanza [29,30]. Il rischio di tromboembolismo venoso sembrerebbe raddoppiato nelle gravidanze da PMA, ma sarebbe addirittura quadruplicato nel 1° trimestre, rispetto alle gravidanze da concepimento spontaneo [30]. L'eparina a basso peso molecolare (Low Molecular-Weight Heparin, LMWH) svolge un ruolo cruciale nella prevenzione e nel trattamento delle complicanze della gravidanza grazie ai suoi effetti anticoagulante e antinfiammatorio. Il suo utilizzo è consolidato nelle gestanti a rischio di eventi tromboembolici nelle linee guida nazionali e internazionali (si vedano NICE, ACOG, AOGOI), mentre il suo ruolo nelle gravidanze da PMA è controverso [31]. Crescenti evidenze indicano come tale molecola possa migliorare gli esiti riproduttivi attraverso diversi meccanismi, quali la modulazione della decidualizzazione delle cellule endometriali stromali, e quindi della recettività endometriale [32], e l'aumento del fattore di crescita epidermica, necessario per stimolare la differenziazione precoce dei trofoblasti e la loro invasione [33]. È auspicabile che ulteriori studi confermino il potenziale effetto benefico dell'LMWH nelle gravidanze ottenute da PMA, in donne prive di ulteriori fattori di rischio tromboembolico [31]. Allo stato attuale la PMA è uno dei fattori indipendenti che vengono considerati nella valutazione complessiva del rischio tromboembolico in gravidanza da diverse linee guida [34-36].

RACCOMANDAZIONI

- Questo gruppo di lavoro ritiene che la PMA sia un fattore da considerare nella valutazione complessiva del rischio tromboembolico in gravidanza.
- Non vi sono evidenze scientifiche a supporto dell'utilizzo dell'LMWH in donne sottoposte a PMA in assenza di ulteriori fattori di rischio tromboembolico.

ANOMALIE CONGENITE FETALI

Nelle gravidanze ottenute da PMA, i dati riportati in letteratura suggeriscono un lieve aumento dell'incidenza di anomalie congenite rispetto ai concepimenti spontanei [RR 1,4 (IC al 95% 1,30-1,52) [37-39]. In particolare, si è osservato un incremento dell'incidenza di malformazioni cardiache, muscolo-scheletriche e urogenitali. Non sono state riscontrate differenze significative del rischio in base alle tecniche di PMA utilizzate (FIVET o ICSI). Non è chiaro se questa associazione dipenda dall'infertilità, da cause associate alle procedure, o entrambe [38,39]. Le gravidanze da PMA eterologa non sembrano gravate da un aumento del rischio di malformazioni fetali rispetto alla PMA omologa, o anche rispetto alle gravidanze da concepimento spontaneo [40]. I dati italiani relativi al 2019 del Ministero della Sanità evidenziano un'incidenza di malformazioni fetali in gravidanze da PMA paragonabile a quella delle gravidanze da concepimento spontaneo [41]. Tuttavia, la mancanza di un registro nazionale delle malformazioni rende difficile un confronto realistico dell'incidenza di malformazioni tra gravidanze da PMA e gravidanze da concepimento spontaneo nel nostro Paese.

Diverse linee guida recenti [5-7], pur riconoscendo un'incidenza più alta di malformazioni congenite nelle gravidanze da PMA, non indicano di inviare routinariamente queste gravidanze a centri di riferimento per uno studio ecografico avanzato dell'anatomia fetale, in quanto il rischio non appare sufficientemente elevato o chiaramente collegato alla PMA.

RACCOMANDAZIONI

- Anche se il rischio di malformazioni congenite appare lievemente più alto per le gravidanze singole ottenute da PMA [RR 1,4 (IC al 95% 1,30-1,52)], non sono raccomandati né l'invio della donna con gravidanza da PMA a centri di riferimento per lo studio dell'anatomia fetale né l'esecuzione routinaria di ecocardiografia fetale, in assenza di altre indicazioni materne o fetali.
- La gravidanza da PMA in assenza di ulteriori specifici fattori di rischio deve essere gestita, sotto l'aspetto dello screening delle patologie congenite, in maniera analoga alle gravidanze spontanee.

ALTERAZIONI DELLA CRESCITA FETALE

I dati della letteratura non consentono di stabilire con chiarezza se le gravidanze ottenute con tecniche di PMA presentino un aumentato rischio di restrizione della crescita fetale (Fetal Growth Restriction, FGR). La problematica maggiore degli studi disponibili consiste nella difficoltà a scorporare il rischio di FGR legato alla PMA da tutta una serie di elementi anamnestici materni che possono incidere sul rischio di FGR e di insufficienza placentare più della PMA stessa (per es., obesità, età avanzata, patologie cardiovascolari). Diverse metanalisi riportano un aumento del rischio di neonati SGA (Small for Gestational Age) nelle gravidanze singole ottenute da PMA, con un OR da 1,4 (IC al 95% 1,27-1,53) a 1,6 (IC al 95% 1,3-2,0) [10,42]. Tuttavia, questo dato come detto sopra potrebbe riflettere l'aumentata incidenza di fattori di rischio associati a FGR nelle donne che si sottopongono a PMA. In merito a ciò, va evidenziato che mentre alcuni fattori di rischio anamnestici associati a FGR sono chiaramente identificabili in fase preconcezionale o nel 1° trimestre di gravidanza, altri possono essere di difficile identificazione (per es., malattie croniche materne non clinicamente manifeste), rendendo pertanto difficoltosa la corretta identificazione delle donne maggiormente a rischio. Nelle PMA eterologhe ottenute da ovodonazione (OD) vi sono evidenze di qualità moderata che il rischio di feto SGA in gravidanze singole non sia più alto rispetto alle gravidanze singole ottenute da PMA omologa o da concepimento spontaneo [9,13,24], con un OR di 1,14 (IC al 95 0,83-1,56) per OD vs IVF e un OR di 1,29 (IC al 95% 0,91-1,83) per OD vs concepimento spontaneo. I nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) [43] non prevedono l'esecuzione routinaria di un'ecografia del 3° trimestre per le gravidanze a basso rischio, riservando tale esame esclusivamente alle gravidanze a rischio o a quelle complicate da patologie materne o fetali. Allo stato attuale, diverse linee guida sia nazionali sia internazionali non supportano l'esecuzione routinaria di un'ecografia del 3° trimestre come screening dei disordini della crescita nella popolazione di gravide a basso ri-

schio, in quanto questa pratica non risulta associata a un miglioramento degli outcome [5,6,44,45].

RACCOMANDAZIONI

- Pur non essendo chiara l'associazione tra PMA e anomalie della crescita, questo gruppo di lavoro raccomanda l'esecuzione di un'ecografia del 3° trimestre di gravidanza, data la presenza di fattori di rischio non sempre evidenti che predispongono le gravidanze ottenute da PMA a un maggior rischio di insufficienza placentare nel 3° trimestre. Il timing dell'ecografia dovrà essere definito sulla base delle caratteristiche del singolo caso e delle politiche locali.

ANOMALIE PLACENTARI

PLACENTA PREVIA

Dati della letteratura suggeriscono la possibilità di un aumentato rischio di placenta previa nelle gravidanze ottenute tramite PMA. Questo rischio sembra particolarmente elevato nelle donne affette da endometriosi, essendo questa associata a una regolazione anormale dei geni promotori HOXA1 e miRNA correlati alla ricettività endometriale, e ad altri meccanismi che includono un ambiente immunitario o infiammatorio alterato o una peristalsi uterina alterata. Inoltre, è possibile che anche altri fattori, correlati alle tecniche di PMA, come gli embryo-transfer difficili, o un ambiente endometriale alterato, impattino sulla sede dell'impianto embrionario, favorendo l'invasione trofoblastica in prossimità della cervice. La PMA eterologa sembrerebbe associata a un rischio di anomalie placentari maggiore rispetto alla PMA omologa [46].

PLACENTA ACCRETA

Il ruolo delle tecniche di PMA come fattori di rischio per i disordini di invasività placentare è incerto [47]. Nelle linee guida FIGO del 2018 la PMA viene elencata tra i fattori di rischio significativi e indipendenti per accretismo placentare [48].

ALTRE ANOMALIE PLACENTARI E DEL CORDONE

Nelle gravidanze ottenute da PMA, rispetto ai concepimenti spontanei, è stata riportata anche un'aumentata incidenza di altre anomalie placentari e del cordone come la placenta bilobata, l'inserzione velamentosa del cordone e i vasa previa [46]. Poiché queste anomalie sono associate a un maggior rischio di outcome perinatali e materni avversi è importante tenere conto di questa aumentata incidenza nella popolazione di gravide da PMA.

RACCOMANDAZIONI

- Questo gruppo di lavoro raccomanda che nelle gravidanze ottenute da PMA la valutazione ecografica della sede placentare venga eseguita nel 2° trimestre come già routinariamente previsto per tutte le gravidanze. In assenza di reperti ecografici anomali o sospetti (per es., placenta bassa, anomalie dell'ecostruttura placentare, anomalie dell'inserzione cordonale ecc.) non sono necessarie valutazioni ulteriori o l'invio a centri di riferimento per esclusione/diagnosi di disordini dell'invasione placentare.

SINDROMI CROMOSOMICHE E GENETICHE

Tutte le coppie che affrontano un percorso di PMA devono eseguire uno screening genetico di base. Sulla base del dato anamnestico e dei risultati dello screening genetico verrà posta l'indicazione a una consulenza genetica. Nel corso della consulenza genetica verranno valutati i rischi genetici del prodotto del concepimento di quella specifica coppia e sarà definito anche l'eventuale successivo iter in gravidanza. Le coppie che non necessitano di una consulenza genetica prima della PMA dovranno essere informate dal medico di medicina della riproduzione dei rischi genetici generali di ogni gravidanza e dei rischi inerenti la procedura.

RISCHIO DI CROMOSOMOPATIE

Riguardo all'incidenza di difetti cromosomici nei nati da PMA, sono presenti in letteratura due revisioni sistematiche e metanalisi e cinque studi retrospettivi. Questi lavori hanno confrontato i difetti cromosomici nella popolazione di nati da PMA rispetto ai concepiti spontaneamente, senza distinguere le varie tipologie di anomalie cromosomiche. Gli studi disponibili [37-54] non dimostrano un aumento del rischio di cromosomopatie nelle gravidanze singole da PMA rispetto ai nati concepiti spontaneamente.

RISCHIO DI ALTERAZIONI EPIGENETICHE

Evidenze molto chiare suggeriscono che esiste un rischio riproduttivo legato alla PMA riguardante le possibili alterazioni epigenetiche, che riguardano non la sequenza o la struttura dei geni, ma la loro regolazione attraverso meccanismi quali la metilazione del DNA, l'organizzazione della cromatina e la produzione di microRNA (miRNA) [55], con conseguente aumento statisticamente significativo di malattie da alterato imprinting alla nascita, quali la sindrome

di Beckwith Wiedemann o la sindrome di Silver-Russel [56]. Il problema delle possibili alterazioni epigenetiche nei bambini generati da PMA, peraltro, non si limita alla tematica della presenza di difetti alla nascita. È stato infatti ormai dimostrato da una grande mole di dati che tali alterazioni epigenetiche possono essere responsabili anche di patologie a esordio tardivo [57]. Sulla base di tali considerazioni il medico di medicina della riproduzione deve illustrare questa possibile incidenza, anche se non vi sono indagini o procedure da consigliare o richiedere. In virtù dell'aumentata incidenza di malattie da alterato imprinting nelle gravidanze da PMA, particolare attenzione dovrà essere posta alla presenza di quadri ecografici sospetti che possono essere indicativi delle suddette patologie (per es., restrizione della crescita fetale, onfalocoele), al fine di avviare tempestivamente la gravida a un percorso di diagnosi prenatale.

DIAGNOSI PRE-IMPIANTO E COUNSELLING GENETICO

L'indicazione all'esecuzione di una diagnosi pre-impianto (Pre-implantation Genetic Testing, PGT) deve essere posta nel corso di una consulenza genetica. Appare opportuno ricordare alla coppia che esiste un rischio residuo dopo esecuzione di PGT, variabile in base al tipo di PGT eseguita, alla tecnica molecolare utilizzata e alla patologia indagata [58]. Nel corso della consulenza genetica verrà valutata l'indicazione a eseguire una diagnosi prenatale di conferma. Essendo la PGT tecnicamente sovrapponibile a una villocentesi, in quanto le cellule prelevate dalla blastocisti provengono dal trofoblasto, sarebbe opportuno che l'esame prenatale scelto a conferma della diagnosi pre-impianto fosse effettuato su un tessuto diverso da quello placentare, ovvero su amniociti fetali.

RACCOMANDAZIONI

- È opinione di questo gruppo di lavoro che nelle gravidanze da PMA il percorso di screening per le cromosomopatie offerto nel 1° trimestre di gravidanza non debba essere modificato rispetto alle gravidanze ottenute spontaneamente.
- Si raccomanda pertanto, come nelle gravidanze da concepimento spontaneo, che lo screening offerto sia uguale a quello della realtà regionale locale (per es., test del DNA libero fetale o test combinato a seconda delle differenti realtà regionali).

RACCOMANDAZIONI

- In virtù dell'aumentata incidenza di malattie da alterato imprinting nelle gravidanze da PMA, si raccomanda particolare attenzione alla presenza di quadri ecografici sospetti che possono essere indicativi delle suddette patologie (per es., restrizione della crescita fetale, onfalocele).
- È necessario che le donne che praticano una PGT siano a conoscenza dello specifico rischio genetico residuo e valutino, nel corso della consulenza genetica, l'eventuale indicazione a un test diagnostico prenatale.

TEMPISTICA E MODALITÀ DEL PARTO

Non vi sono evidenze a supporto di modifiche della condotta ostetrica standard in gravidanze ottenute da PMA. Uno studio multicentrico randomizzato controllato condotto su circa 6000 gravidanze a basso rischio ha evidenziato che l'induzione del travaglio tra 39 e 40 settimane rispetto al management d'attesa riduce il rischio di taglio cesareo (18,6% vs 22.2%; RR 0,84, IC al 95% 0,76-0,93) ma allo stesso tempo non migliora gli outcome perinatali (RR 0,80, IC al 95% 0,64-1,00) [59]. Uno studio di popolazione condotto in Australia su più di mille casi di mortalità endouterina ha evidenziato il ruolo rilevante dell'età materna >40 e della nulliparità come importanti fattori di rischio per morte endouterina fetale. Il rischio di mortalità endouterina riportato, infatti, è passato da 0,76/1000 gravidanze in donne di 30-34 anni multipare a 4,05/1000 gravidanze in donne con più di 40 anni nullipare [60].

RACCOMANDAZIONI

- Sulla base delle evidenze disponibili, questo gruppo di lavoro non supporta il monitoraggio cardiocografico antepartum presso il termine nelle gravidanze ottenute da PMA non altrimenti complicate.
- Al momento le evidenze scientifiche disponibili non sono tali da supportare una politica di induzione del parto a 39 settimane di gestazione nelle gravidanze ottenute da PMA non altrimenti complicate.
- Appare comunque prudente l'espletamento del parto nel corso della 40^a settimana di gestazione in donne nullipare con età >40 anni.
- Non vi sono evidenze scientifiche che supportino l'espletamento del parto tramite taglio cesareo in gravidanze ottenute da PMA in assenza di altre indicazioni.

PROFILASSI FARMACOLOGICA IN GRAVIDANZA DA PMA

PROGESTINICI

Nei cicli di PMA si verifica un deficit della fase luteale [61,62]; in particolare, i farmaci adoperati per l'inibizione dell'ovulazione e i livelli sierici elevati degli ormoni sessuali sopprimono il rilascio di ormone luteinizzante causando una compromissione della fase luteale [61,63,64]. Per il supporto della fase luteale il progesterone rappresenta il farmaco più utilizzato; è stato infatti dimostrato, in una recente metanalisi, che l'utilizzo del progesterone rispetto al placebo si accompagna a un aumento statisticamente significativo dei tassi di natalità/gravidanza evolutiva [65]. Il progesterone può essere somministrato per via vaginale (la più utilizzata), rettale, intramuscolare, sottocutanea, orale (meno utilizzata). È raccomandata la somministrazione di progesterone a partire dalla sera post pick-up fino alla 10^a settimana di gravidanza [31].

RACCOMANDAZIONI

- La supplementazione farmacologica con progesterone è necessaria a sostegno della fase luteale nelle gravidanze ottenute con PMA.
- La somministrazione farmacologica dovrebbe iniziare dalla sera post pick-up e proseguire almeno fino al test di gravidanza (e in caso di esito positivo fino alla 10^a settimana di gestazione).
- Non è noto nessun effetto iatrogeno sulla gravidanza in seguito all'assunzione di progesterone naturale.
- Non vi sono differenze tra le varie modalità di somministrazione del progesterone naturale.

ESTROGENI

È stato osservato che nella fase luteinica del ciclo mestruale un calo dei livelli di estrogeni è associato a esito sfavorevole del ciclo di PMA. Pertanto, un'eventuale supplementazione con estrogeni avrebbe come finalità teorica quella di migliorare la ricettività endometriale e il potenziale impianto embrionale (in particolare nelle gravidanze ottenute da transfer da crioconservato). Tuttavia, dalla revisione della letteratura emerge che non vi sono miglioramenti significativi nei tassi di gravidanza dall'utilizzo di estrogeni nei cicli PMA a fresco [66], e che l'utilizzo degli estrogeni non si associa a un aumento dei tassi di natalità. Il loro utilizzo non è pertanto raccomandato, nei cicli a fresco, al fine di migliorare l'esito della fecondazione in vitro [31]. Attualmente l'ampio ricorso al transfer singolo di embrione crioconservato ha portato alla messa in atto di protocolli di preparazione endometriale pre-transfer basati sull'impiego di alte dosi di estrogeni (6-8 mg per almeno 8-10 giorni prima del transfer e continuati fino alla 9-10^a settimana di gravidanza). Allo stato attuale non vi sono dati che permettano di escludere un impatto di tale terapia sia sul benessere embrio-fetale sia su quello materno.

RACCOMANDAZIONI

- Si ritiene che non vi siano al momento evidenze scientifiche a supporto della supplementazione con estrogeni nei cicli a fresco.
- Non vi sono dati sull'assenza di effetti materni o fetali dell'utilizzo di estrogeni ad alto dosaggio nella preparazione endometriale nei cicli da crioconservato.

CORTISONICI

È stato supposto per i corticosteroidi un razionale di utilizzo nelle donne con ripetuti fallimenti di impianto, in quanto fungendo da agenti antinfiammatori e immunomodulanti potrebbero migliorare l'ambiente intrauterino riducendo il numero di linfociti NK (Natural Killer) e l'espressione di citochine, sopprimendo così l'infiammazione endometriale [67]. Tuttavia, una recente revisione della letteratura ha dimostrato che la somministrazione di corticosteroidi non si associa a un miglioramento significativo nella percentuale di gravidanze evolutive e di nati vivi in donne sottoposte a PMA [68]. Secondo alcuni autori [69] ci può essere

un razionale nell'utilizzo degli steroidi per via orale solo in donne con specifiche caratteristiche anamnestiche: storia di ripetuti fallimenti d'impianto, aborti ricorrenti o alterazioni del profilo immunitario, positività agli anticorpi anti-cardiolipina, anti-tireoperossidasi e anti-nucleo – ma tali dati forniscono comunque un livello di evidenza basso. È bene infine tener presente sempre il rapporto rischio/beneficio nella pratica clinica; l'utilizzo degli steroidi in gravidanza si associa a un aumento dell'incidenza di labiopalatoschisi (OR 1,7, IC al 95% 1,1-2,6) [70,71].

RACCOMANDAZIONI

- Le attuali evidenze scientifiche non supportano un utilizzo universale di corticosteroidi nei cicli di PMA.
- La supplementazione orale con cortisonici deve essere riservata solo a quelle donne che hanno indicazioni specifiche alla terapia cortisonica.

VISSUTO DELLA GRAVIDANZA

La storia dell'infertilità e dei trattamenti di riproduzione medicalmente assistita non viene cancellata con l'inizio della gravidanza e contamina il passaggio alla genitorialità durante l'intero percorso di nascita sia per le donne sia per gli uomini. Questo percorso unico, particolarmente lungo e complesso, può influenzare l'esperienza di gravidanza, lo sviluppo dell'identità genitoriale, le relazioni con gli altri e il vissuto di emozioni paradossali in cui si sovrappongono sentimenti di fragilità e speranza. È pertanto necessario garantire un sostegno emotivo integrativo dell'assistenza ostetrica e medico-specialistica personalizzata per aiutare le coppie con gravidanza insorta dopo PMA esprimere i loro timori ed emozioni in merito alla genitorialità, e a vivere una esperienza soddisfacente al fine di raggiungere i migliori esiti di salute riproduttiva.

RACCOMANDAZIONI

- Nelle gravidanze da PMA è auspicabile garantire un sostegno emotivo integrativo dell'assistenza ostetrica e medico-specialistica.

BIBLIOGRAFIA

1. Gjerris AC, Loft A, Pinborg A, Tabor A, Christiansen M. First-trimester screening in pregnancies conceived by assisted reproductive technology: significance of gestational dating by oocyte retrieval or sonographic measurement of crown-rump length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:612-7.
2. Huttly WJ, Wald NJ. The estimation of gestational age of pregnancy for use in screening for Down syndrome using ultrasound measurements and embryo transfer date. *Prenat Diagn* 2012;32:1008-9.
3. Rapisarda AMC, Somigliana E, Dallagiovanna C, Reschini M, Pezone MG, Accurti V, et al. Clinical implications of first-trimester ultrasound dating in singleton pregnancies obtained through in vitro fertilization. *PLoS One* 2022;17:e0272447.
4. Hawken S, Olibris B, Ducharme R, Bota AA, Murray JC Potter BK, et al. Validation of gestational age determination from ultrasound or a metabolic gestational age algorithm using exact date of conception in a cohort of newborns conceived using assisted reproduction technologies. *Am J Obstet Gynecol Glob Rep* 2022;2:100091.
5. Linea Guida Ecografia ostetrica e ginecologica, Sistema Nazionale Linee Guida 2021 (https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/11/LG-SIEOG-2021_def.pdf).
6. Manuale metodologico Linea Guida Ecografia ostetrica e ginecologica, Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica e Metodologie Biofisiche 2021 (<https://www.sieog.it/manuale-metodologico-2021/>
7. American college of obstetrics and gynaecology - Committee Opinion No 700: Methods for Estimating the Due Date. *Obstet Gynecol* 2017 May;129(5):e150-e154.
8. Bosdou JK, Anagnostis P, Goulis DG, et al. Risk of gestational diabetes mellitus in women achieving singleton pregnancy spontaneously or after ART : a systematic review and meta-analysis. 2020;26(4):514-544.
9. Ashrafi M, Gosili R, Hosseini R, Arabipoor A, Ahmadi J, Chehrazi M. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology Risk of gestational diabetes mellitus in patients undergoing assisted reproductive techniques. *Eur J Obstet Gynecol* 2014;176:149-152.

10. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF / ICSI : a systematic review and meta-analysis. 2012;18(5):485-503.
11. Zhu L, Zhang Y, Liu Y, Zhang R, Wu Y, Huang Y. Maternal and Live-birth Outcomes of Pregnancies following Assisted Reproductive Technology : A Retrospective Cohort Study. 2016;(September):1-11.
12. Cai S, Natarajan P, Chan JKY, et al. Maternal hyperglycemia in singleton pregnancies conceived by IVF may be modified by first-trimester BMI 2017;32(9):1941-1947.
13. Mohammadi M, Morasae EK, Maroufizadeh S, Almasi-hashiani A. Assisted reproductive technology and the risk of gestational diabetes mellitus : a systematic review and meta-analysis. Middle East Fertil Soc J 2020;25(6).
14. Kouhkan A, Khamseh ME, Moini A, Pirjani R, Ebrahim A. Predictive factors of gestational diabetes in pregnancies following assisted reproductive technology : a nested case – control study. Arch Gynecol Obstet 2018;298(1):199-206.
15. Storgaard M, Loft A, Bergh C, Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Romundstad LB, et al. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis BJOG. 2017 Mar;124(4):561-572.
16. Qin JB, Wang H, Sheng X, Xie Q, Gao S. Assisted reproductive technology and risk of adverse obstetric outcomes in dichorionic twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril 2016 May;105(5):1180-1192.
17. Jevé YB, Potdar N, Opoku A, Khare M. Donor oocyte conception and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis. BJOG 2016 Aug;123(9):1471-80.
18. Savasi VM, Mandia L, Laoreti A, Cetin I. Maternal and fetal outcomes in oocyte donation pregnancies. Hum Reprod Update 2016 Sep;22(5):620-33.
19. Masoudian P, Nasr A, De Nanassy J, FunKeeFung K, Bainbridge SA, El Demellawy D. Oocyte donation pregnancies and the risk of pre- eclampsia or gestational hypertension: A systematic review and metaanalysis. Obstet Gynecol 2016;3:328–339.
20. FMF - <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/First>
21. NICE guideline. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. Published: 25 June 2019 Last updated: 17 April 2023.
22. Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V, Inversetti A, Abu-Saba MM, Tiberio F, et al. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. Ultrasound Obstet Gynecol 2018;51:43-53.
23. Hobson SR, Kingdom JC, Murji A. SOGC No. 383-Screening, Diagnosis, and Management of Placenta Accreta Spectrum Disorders. J Obstet Gynaecol Can. 2019;41(7):1035-1049.
24. Lim KI, Butt K, Nevo O, et al. Guideline No. 401: Sonographic Cervical Length in Singleton Pregnancies: Techniques and Clinical Applications. J Obstet Gynaecol Can 2020;42: 1394-1413.

25. Australian Gov, (2018) - Australian Gov, (2018). Evidence evaluation report - Cervical length measurement Consultation draft. Canberra: Australian Government Department of Health.
26. Shennan A, Suff N, Leigh Simpson J, Jacobsson B, Mol BW, Grobman WA; FIGO Working Group for Preterm Birth. FIGO good practice recommendations on progestogens for prevention of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155:16-18.
27. Shennan A, Story L, Jacobsson B, Grobman WA; FIGO Working Group for Preterm Birth. FIGO good practice recommendations on cervical cerclage for prevention of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155:19-22.
28. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Ghidini A, Gandhi M, McCoy J, Kuller JA; Publications Committee. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #60: Management of pregnancies resulting from in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226:B2-B12.
29. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2008;6:905-12.
30. Henriksson P, Westerlund E, Wallén H, Brandt L, Hovatta O, Ekbohm A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ* 2013;346:e8632.
31. Collana SIGO. Manuali di pratica clinica. Protocolli terapeutici in PMA – GISS PMA SIGO. Idelson Gnocchi.
32. Fluhr H, Spratte J, Ehrhardt J, Steinmüller F, Licht P, Zygmunt M. Heparin and low-molecular-weight heparins modulate the decidualization of human endometrial stromal cells. *Fertil Steril* 2010 May 15;93(8):2581-7.
33. Bolnick AD, Bolnick JM, Kohan-Ghadr HR, Kilburn BA, Pasalodos OJ, Singhal PK, et al. Enhancement of trophoblast differentiation and survival by low molecular weight heparin requires heparin-binding EGF-like growth factor. *Hum Reprod* 2017 Jun 1;32(6):1218-1229.
34. SIGO 2015 - Valutazione del rischio di tromboembolismo venoso (VTE) in gravidanza e puerperio. (https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2015/10/FondazioneRagoneese_SchedaValutazioneRischiotromboembolicovenoso.pdf).
35. SIGO 2014 – Raccomandazioni sul rischio tromboembolico in gravidanza e puerperio (<https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2015/10/raccomandazioni-tromboembolismo1.pdf>).
36. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No.37a. April 2015.
37. Zheng Z, Chen L, Yang T, Yu H, Wang H, Qin J. Multiple pregnancies achieved with IVF/ICSI and risk of specific congenital malformations: a meta-analysis of cohort studies. *Reprod Biomed Online* 2018 Apr;36(4):472-482.

38. Chen L, Yang T, Zheng Z, Yu H, Wang H, Qin J. Birth prevalence of congenital malformations in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection worldwide: a systematic re-view and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:1115–30.
39. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2012;366:1803–13.
40. Malchau SS, Loft A, Larsen EC et al. Perinatal outcomes in 375 children born after oocyte donation: a Danish national cohort study. *Fertil Steril* 2013;99:1637–1643.

ALTERAZIONI DELLA CRESCITA FETALE

41. Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita - anno 2021 - https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3162_allegato.pdf
42. Kamath MS, Kirubakaran R, Mascarenhas M, Sunkara SK. Perinatal outcomes after stimulated versus natural cycle IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2018;36:94–101.
43. LEA 2017 – Nuovi livelli essenziali di assistenza - www.salute.gov.it - www.iss.it
44. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet* 2021 Mar;152(Suppl 1):3-57.
45. Green-top Guideline No. 31 - 2nd Edition | February 2013 | Minor revisions – January 2014. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus
46. Larcher L, Jauniaux E, Lenzi J, Ragnedda R, Morano D, Valeriani M, et al. Ultrasound diagnosis of placental and umbilical cord anomalies in singleton pregnancies resulting from in-vitro fertilization. *Placenta* 2023 Jan;131:58-64.
47. Xiang M, Chen S, Zhang X, Ma Y. Placental diseases associated with assisted reproductive technology. *Phytochem Lett* 2021;21(2):100505.
48. Jauniaux E, Chantraine F, Silver RM, Langhoff-Roos J; FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Epidemiology. *Int J Gynaecol Obstet* 2018 Mar;140(3):265-273.

SINDROMI CROMOSOMICHE E GENETICHE

49. Liang Y, Chen L, Yu H, Wang H, Li Q, Yu R, et al. Which type of congenital malformations is significantly increased in singleton pregnancies following after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017 Dec 25;9(3):4267-4278.

50. Anthony S, Buitendijk SE, Dorrepaal CA, Lindner K, Braat DD, den Ouden AL. Congenital malformations in 4224 children conceived after IVF. *Hum Reprod* 2002 Aug;17(8):2089-95.
51. Levi Setti PE, Moioli M, Smeraldi A, Cesaratto E, Menduni F, Livio S, et al. Obstetric outcome and incidence of congenital anomalies in 2351 IVF/ICSI babies. *J Assist Reprod Genet* 2016 Jun;33(6):711-7.
52. Fauque P, De Mouzon J, Devaux A, Epelboin S, Gervoise-Boyer MJ, Levy R, et al. Do in vitro fertilization, intrauterine insemination or female infertility impact the risk of congenital anomalies in singletons? A longitudinal national French study. *Hum Reprod* 2021 Feb 18;36(3):808-816.
53. Luke B, Brown MB, Wantman E, Forestieri NE, Browne ML, Fisher SC, et al. The risk of birth defects with conception by ART. *Hum Reprod* 2021 Jan 1;36(1):116-129.
54. Luke B, Brown MB, Wantman E, Schymura MJ, Browne ML, Fisher SC, et al. The risks of birth defects and childhood cancer with conception by assisted reproductive technology. *Hum Reprod*. 2022 Oct 31;37(11):2672-2689.
55. Hara-Isono K, Matsubara K, Mikami M, Arima T, Ogata T, Fukami M, et al. Assisted reproductive technology represents a possible risk factor for development of epimutation-mediated imprinting disorders for mothers aged ≥ 30 years. *Clin Epigenetics* 2020 Jul 22;12(1):111.
56. Vermeiden JP, Bernardus RE. Are imprinting disorders more prevalent after human in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection? *Fertil Steril*. 2013; 1:642-51.
57. Guo X, Liu X, Jin L, Wang T, Ullah K, Sheng J, Huang H. Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertility Steril* 2017;3:622-631.
58. Riestenberg CK, Mok T, Ong JR, Platt LD, Han CS, Quinn MM. Sonographic abnormalities in pregnancies conceived following IVF with and without preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A). *J Assist Reprod Genet* 2021 Apr;38(4):865-871.
59. Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Tita ATN, Silver RM, Mallett G, et al. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. *N Engl J Med* 2018 Aug 9;379(6):513-523.
60. Gordon A, Raynes-Greenow C, McGeechan K, Morris J, Jeffery H. Risk factors for antepartum stillbirth and the influence of maternal age in New South Wales Australia: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013 Jan 16;13:12.
61. Labarta E, Rodríguez C. Progesterone use in assisted reproductive technology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020 Nov;69:74-84.
62. Yding Andersen C, Vilbour Andersen K. Improving the luteal phase after ovarian stimulation: reviewing new options. *Reprod Biomed Online* 2014 May;28(5):552-9.
63. Fatemi HM. The luteal phase after 3 decades of IVF: what do we know? *Reprod Biomed Online* 2009;19 Suppl 4:4331.

64. Bosch E, Alviggi C, Lispi M, Conforti A, Hanyaloglu AC, Chuderland D, et al. Reduced FSH and LH action: implications for medically assisted reproduction. *Hum Reprod* 2021 May 17;36(6):1469-1480.
65. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Jul 7;2015(7):CD009154.
66. Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Diedrich K, Tarlatzis BC, Griesinger G. Estrogen addition to progesterone for luteal phase support in cycles stimulated with GnRH analogues and gonadotrophins for IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2008 Jun;23(6):1346-54.
67. Boomsma CM, Macklon NS. Does glucocorticoid therapy in the peri-implantation period have an impact on IVF outcomes? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008 Jun;20(3):249-56.
68. Kalampokas T, Pandian Z, Keay SD, Bhattacharya S. Glucocorticoid supplementation during ovarian stimulation for IVF or ICSI. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 27;3(3):CD004752.
69. Polanski LT, Barbosa MA, Martins WP, Baumgarten MN, Campbell B, Brosens J, et al. Interventions to improve reproductive outcomes in women with elevated natural killer cells undergoing assisted reproduction techniques: a systematic review of literature. *Hum Reprod* 2014 Jan;29(1):65-75.
70. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ; National Birth Defects Prevention Study. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Dec;197(6):585.e1-7; discussion 683-4, e1-7.
71. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000 Dec;62(6):385-92.

COLLANA SIGO 2023

Volume 2

APPROCCI INTEGRATI
ALLA SALUTE FEMMINILE

**HMB E
MENOMETRORRAGIE
IN ETÀ
ADOLESCENZIALE:
MANAGEMENT**



SIGO

SOCIETÀ ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

edra

ESTENSORI/REVISORI

Anna Maria Fulghesu, Università degli Studi di Cagliari

Erica De Candia, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

GianCarlo Di Renzo, Centro Di Medicina Perinatale e della Riproduzione, Università di Perugia; Wayne State University Medical School, Detroit, USA

Paolo Gresele, Università di Perugia

Roberto Mario Santi, AO "SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo", Alessandria

Claudia Succu, Università degli studi di Cagliari

Valentina Tosto, Dottorato in Medicina e Chirurgia Traslazionale, Università di Perugia

Ezio Zanon, AOU di Padova

Vincenzina Bruni, già Professore Ordinario di Ginecologia, Università degli studi di Firenze

SOMMARIO

CONSIDERAZIONI GENERALI	39
TERAPIE ORMONALI	41
TERAPIE NON ORMONALI	46
MANAGEMENT DEGLI AUB	48
BIBLIOGRAFIA CONSIGLIATA	56

CONSIDERAZIONI GENERALI

- 1.** La maggior parte dei sanguinamenti uterini anomali (Abnormal Uterin Bleeding, AUB) in adolescenza è causata da disfunzione ovulatoria o da patologie della coagulazione, e prima del loro trattamento devono essere escluse la presenza di gravidanza e la malattia infiammatoria pelvica (Pelvic Inflammatory Disease, PID).
- 2.** Il management dipende da:
 - a.** gravità del sanguinamento (entità dell'anemia e stabilità emodinamica);
 - b.** cause del sanguinamento;
 - c.** patologie sistemiche;
 - d.** disponibilità e costi delle opzioni terapeutiche (non tutti i farmaci sono disponibili in tutti i Paesi);
 - e.** preferenze della paziente e della famiglia correlate a fattori culturali o religiosi.
- 3.** Obiettivi del management degli AUB:
 - a.** arrestare il sanguinamento;
 - b.** prevenire o trattare l'anemia;
 - c.** ristabilire la regolare ciclicità mestruale;
 - d.** migliorare la qualità di vita delle adolescenti (il 90% risponde a trattamento medico).

Le opzioni terapeutiche includono:

- terapia ormonale: pillola estroprogestinica (Contraccettivi Orali Combinati, COC), progestinici, dispositivi intrauterini a base di levonorgestrel (IUS-LNG), analoghi del GnRH e antagonisti;

- terapia non ormonale: acido tranexamico, acido aminocaproico e desmopressina (il cui utilizzo dovrebbe essere indicato da specialisti in emostasi), induttori dell'ovulazione;
- terapia dell'anemizzazione: ferro, acido folico.

TERAPIE ORMONALI

CONTRACCETTIVI ORALI COMBINATI

Tutte le associazioni estroprogestiniche si caratterizzano per una riduzione della quantità di flusso mestruale alla sospensione. Nelle condizioni di emergenza la soppressione mestruale è più rapida con le associazioni con etinilestradiolo (EE), mentre le associazioni con estrogeni naturali (E2V, estradiolo valerato, ed E2, estradiolo) si caratterizzano per un minore effetto acuto e per un efficace effetto cronico. Inoltre, l'associazione E2V/dienogest (E2V/DNG) è registrata in Italia per il trattamento dei flussi mestruali abbondanti (Heavy Menstrual Bleeding, HMB) su base funzionale e può comportare assenza di ciclo mestruale atteso nel 19-24% dei casi, mentre nell'associazione con E2/nomegestrolo acetato l'assenza di ciclo mestruale atteso va dal 18% nel ciclo 2 al 32% nel ciclo 12.

Le associazioni con EE sono, come noto, gravate dall'azione epatocellulare dell'EE (dose-dipendente) che si traduce in uno stimolo sui fattori della coagulazione con una tendenza all'iper-coagulabilità, specificamente espressa da un incremento della proteina C attivata. Il rischio di tromboembolismo venoso (TEV) che ne consegue è mitigato nelle associazioni con progestinici androgenici, capaci di ostacolare l'azione epatica dell'EE. Si fa pertanto riferimento come rischio TEV minore (5-7 casi /10.000 donne-anno di utilizzo) all'associazione EE/levonorgestrel (EE/LNG); stesso rischio per l'associazione EE/norgestimato, progestinico non androgenico che metabolizza per un 25% in LNG (Nota informativa EMA-AIFA del 19 gennaio 2019).

Le associazioni con estrogeno naturale, per la modesta azione di stimolo epatocellulare, comportano una riduzione del rischio trombotico, sovrapponibile o di poco inferiore a quella dell'associazione di riferimento EE/LNG.

- Le associazioni estro-progestiniche in regime monofasico con dosaggi di EE di 30-35 mcg in associazione a un progestinico di seconda generazione sono ritenute ottimali in letteratura internazionale.

- La scelta consigliata di associazioni con progestinici di 2^a generazione (in Italia disponiamo solo dell'associazione con LNG) nasce dall'obiettivo di ridurre al minimo il rischio trombotico, ampiamente documentato per i COC con EE, ottenendo una rapida cessazione del sanguinamento.
- Alcune evidenze equiparano l'associazione EE/norgestimato a quella con il LNG in termini di rischio trombotico. Tale rischio, infatti, indotto da EE in modo dose-dipendente, viene moderato dall'associazione con un progestinico con residua attività androgenica, quale il LNG, che è capace di frenare l'attività epatocellulare dell'EE.
- Negli ultimi anni l'associazione tra EE e DNG è stata indicata come utile nel ridurre la dismenorrea e la perdita mestruale in donne in età fertile; inoltre, l'associazione con EE naturale, disponibile in Italia, ne suggerisce l'utilizzo nei casi non acuti, con ampia letteratura a sostegno.

PROGESTINICI

I progestinici possono essere impiegati non combinati a estrogeni nel controllo dei cicli mestruali abbondanti.

Per le ragazze che non necessitano di inibizione dell'ovulazione, nei casi cronici, può essere considerato l'uso di progesterone o progestinici in un trattamento temporizzato come supporto alla seconda fase del ciclo naturale, pur tuttavia alcuni schemi terapeutici ne prevedono l'uso per 20 giorni (5-25° giorno del ciclo). La risposta a progesterone o progestinico correla con le caratteristiche dell'endometrio: se lo spessore dell'endometrio non è evidenziabile, la risposta al progestinico sarà modesta o assente.

Per questo utilizzo sono stati impiegati vari derivati, ma in letteratura sono stati riportati dati di rilievo su:

- noretisterone (o noretindrone) acetato 5-10 mg (**NETA**);
- medrossiprogesterone acetato 10 mg (**MAP**);
- dienogest (**DNG**);
- nomegestrolo acetato (**NOMAC**).

NETA

19 nor-testosterone derivato (1^a generazione), emivita 8-26 ore.

Disponibile per uso orale. Attività progestazionale spiccata, attività androgenica e attività estrogenica residue.

Dose inibizione ovulazione: 0.5 mg; dose di trasformazione secretiva endometrio: 0,03 -0,06 mg/ciclo.

Il NETA è convertito in parte in EE: ogni mg di NETA metabolizza in 4-6 mcg di EE, pertanto una dose giornaliera di 5 mg di NETA può equivalere a una pillola con 20 mcg di EE. Il trattamento con NETA rappresenta pertanto una buona opzione per il controllo del sanguinamento in pazienti con bassi livelli di estrogeni ed endometrio poco rappresentato.

MAP

Progesterone derivato, emivita 16 ore.

Disponibile per uso orale e intramuscolare. Alta affinità per il recettore del progesterone, ma anche legame a recettore per gli androgeni e i glucocorticoidi.

Dose inibizione ovulazione: 10 mg; dose di trasformazione secretiva endometrio: 0,08 mg.

Riportato aumento del rischio di TEV in associazione con E2 ($p < 0,01$); descritto in vitro antagonismo su effetto neuroprotettivo di E2.

DNG

La proprietà inibente del DNG sulla proliferazione endometriale lo renderebbe un progestinico indicato per il trattamento degli AUB, e le singole esperienze cliniche sono incoraggianti; purtroppo, non esistono ancora dati specifici in letteratura sugli AUB.

NOMAC

Progesterone di sintesi derivato dal 19 nor-progesterone attivo per via orale.

L'affinità per il recettore del progesterone è 2,5 volte superiore a quella dell'ormone naturale.

Emivita >45 ore, per cui è ottimale una sola somministrazione quotidiana.

Recentemente due studi epidemiologici di coorte condotti in Francia sui meningiomi hanno evidenziato un'associazione cumulativa dose-dipendente tra il nomegestrolo acetato e l'insorgenza di meningioma. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) in data 09/11/2022 ha inviato una nota informativa da cui si evince che i medicinali contenenti nomegestrolo acetato (3,75-5 mg/compressa) sono indicati solo quando altri interventi sono considerati inappropriati.

Le indicazioni terapeutiche per il nomegestrolo acetato in monoterapia ad alte dosi (5 mg) includono la terapia sostitutiva in tutte le turbe ginecologiche legate a insufficienza luteinica, tra cui le turbe del ciclo mestruale, e tra queste la menometrorragia. Il rischio di sviluppare un meningioma aumenta con il cumularsi della dose.

Non sono stati identificati problemi di sicurezza per l'uso di 2,5 mg in monosomministrazione o in associazione allo stesso dosaggio con estradiolo, nella nota pillola contraccettiva.

PROGESTERONE MICRONIZZATO

Il progesterone naturale viene generalmente impiegato per os o per via vaginale alla dose di 200 mg/die, in soggetti non allergici alle arachidi. In letteratura ne è descritto, con buoni risultati, l'utilizzo nei sanguinamenti uterini disfunzionali principalmente dell'età perimenopausale, tuttavia alcuni Autori (UpToDate, NdR) ne citano il possibile utilizzo in seconda fase del ciclo come terapia di mantenimento negli AUB anovulatori in età adolescenziale, qualora la terapia con estroprogestinico fosse controindicata o non gradita dalla paziente.

Il progesterone micronizzato è chimicamente identico al progesterone endogeno: quando somministrato per via orale il 50-60% è assorbito attraverso il canale digestivo e la sua emivita è stimata in circa 12 ore. Anche per via orale, così come nella somministrazione vaginale, la concentrazione sull'endometrio risulta costante. Il progesterone ha mostrato un effetto neutrale sul profilo lipidico, sulla pressione arteriosa e sul metabolismo dei carboidrati.

VIA DI SOMMINISTRAZIONE INTRAUTERINA: LNG-IUS

Esiste ampia letteratura sull'efficacia del dispositivo intrauterino a liberazione di LNG (LNG 20) nel trattamento degli HMB. Il dispositivo è stato prevalentemente impiegato nella giovane donna e in età pre-menopausale, ma vi sono dati anche in adolescenza.

Una prima Cochrane del 2015 conclude che LNG-IUS 20 mcg è più efficace delle terapie ormonali per os nel trattamento degli HMB; maggiore è la riduzione del sanguinamento, migliore la qualità di vita, maggiore l'accettabilità per tempi lunghi di uso, minori gli effetti avversi. Una successiva Cochrane del 2020 conferma la maggior efficacia del sistema intrauterino rispetto ad altri trattamenti medici.

Per quanto riguarda le adolescenti l'ACOG Committee Opinion N. 785 conferma che dopo correzione dell'episodio acuto di sanguinamento mestruale, il mantenimento della terapia ormonale può comprendere anche l'uso di progestinici iniettabili e di sistemi intrauterini a liberazione di LNG.

A conferma del razionale d'uso negli HMB, i numerosi studi sull'istologia endometriale in corso d'uso di LNG-IUS 20 mcg evidenziano atrofia ghiandolare e decidualizzazione dello stroma endometriale.

ANALOGHI DEL GnRH E ANTAGONISTI

Gli analoghi agonisti del GnRH sono da considerare un trattamento di seconda linea per indurre amenorrea, bloccando temporaneamente l'asse ipotalamo-ipofisi. Sono stati impiegati nelle pazienti sottoposte a chemioterapia o in pazienti affette da piastrinopenia secondaria o altre discrasie ematiche con AUB/HMB quando altri trattamenti hanno fallito. Gli analoghi agonisti si caratterizzano per una fase iniziale agonistica e stimolatoria seguita da soppressione della produzione e *release* di gonadotropine per *down-regulation* dei recettori ipofisari a GnRH e conseguente inibizione della produzione ovarica di estrogeni. L'utilizzo degli analoghi comporta l'attesa di un periodo di adattamento al farmaco (*flare-up*) e necessita di dosi ripetute con frequenza trimestrale con iniezioni intramuscolari o sottocutanee.

La recente introduzione in Italia degli analoghi antagonisti del GnRH a somministrazione orale quotidiana, con effetto di soppressione immediata delle gonadotropine e riduzione dose-dipendente delle concentrazioni seriche di E2, è prevista attualmente solo per "il trattamento dei fibromi uterini, in donne adulte, in età fertile". Il preparato è commercializzato in associazione a 17-beta estradiolo (1 mg) e NETA 0,5 mg. È auspicabile che in futuro siano autorizzati anche negli HMB adolescenziali.

TERAPIE NON ORMONALI

AGENTI EMOSTATICI

ACIDO TRANEXAMICO

Può essere indicato per AUB che persistono dopo 24 ore di terapia estro-progestinica, e in pazienti con disfunzione piastrinica.

Controindicazioni: tromboembolie acute o stati protrombotici.

Nonostante ci sia un rischio teorico di trombosi con la concomitante assunzione di acido tranexamico e di COC, la disamina della letteratura esistente non ha identificato un aumento del rischio di trombosi venosa in questo setting, sebbene le evidenze siano abbastanza limitate.

Può essere utilizzato anche da solo, con attento follow-up, quando la paziente rifiuta la terapia ormonale.

L'utilizzo dei seguenti presidi farmaceutici dovrebbe essere indicato da specialisti in emostasi e trombosi:

- acido aminocaproico: endovena o per os 5 g prime le prime ore, seguiti da infusione continua di 1 g/ora sino a che il sanguinamento si arresta, oppure sino a 8 ore;
- desmopressina: endovena 0,3 mcg/kg in 15-30 minuti; la dose si può ripetere nelle successive 48 ore se il sanguinamento persiste, a intervalli di 24 ore.

INDUTTORI DELL'OVULAZIONE - NELLE FORME ANOVULATORIE

Fra gli induttori dello sviluppo follicolare, il clomifene può essere impiegato per modificare il quadro ormonale endogeno, inducendo incremento dei livelli di E2 nei casi di HMB su base funzionale. Mediante l'azione E2-agonista recettoriale, il farmaco induce secrezione ipofisaria di ormone follicolo-stimolante e stimola velocemente la risposta estrogenica follicolare. I dati in letteratura sono pochi, ma i risultati molto incoraggianti. La ripresa della crescita follicolare interrompe la perdita ematica in 2-5 giorni, senza rischio di iperstimolazione per la bassa dose, e senza effetti collaterali. Gli Autori suggeriscono, in caso di successo, di ripetere lo schema dal 3° al 7° giorno del ciclo per i tre cicli successivi.

VALUTAZIONE DELL'ENTITÀ DELL'AUB

Per poter scegliere correttamente il miglior schema terapeutico nei diversi casi è opportuno classificare il caso di AUB/HMB:

CASI ACUTI

Con sanguinamento in atto

Gravi (Hb <10 g/dL)

Ciclo mestruale caratterizzato da HMB, con emoglobina (Hb) <10 g/dL. Può essere associato a instabilità emodinamica, in presenza di condizioni che conducono a livelli di Hb <7 g/dL e/o pongano la paziente a rischio di vita.

Moderati (Hb 10-12 g/dL)

Mestruazione di durata >7 giorni con flusso moderato-forte con Hb >10 g/dL.

Lievi (Hb >12 g/dL)

Durata del flusso mestruale >7 giorni, con flusso moderatamente o lievemente aumentato, con Hb >12 g/dL.

CASI CRONICI

Frequenti AUB in assenza di sanguinamento in atto.

MANAGEMENT DEGLI AUB

Sono qui suggeriti gli approcci terapeutici più indicati nei differenti casi clinici.

ACUTI GRAVI (HB <10 G/DL)

Il controllo di un sanguinamento uterino grave di origine disfunzionale in pazienti pediatriche (menarca e cicli successivi emorragici) è medico, a base di terapia ormonale e agenti emostatici; solo molto raramente richiede intervento chirurgico.

Necessaria l'ospedalizzazione della paziente se:

- 1. instabilità emodinamica** (tachicardia, ipotensione, dispnea);
- 2. anemia sintomatica** (letargia, astenia, sincope, tachipnea);
- 3. Hb <8 g/dL**; se la concentrazione di emoglobina è fra 8 e 10 g/dL in paziente emodinamicamente stabile, con una famiglia compliante e in grado di mantenere un pronto contatto telefonico, un management ambulatoriale con terapia ormonale può essere sufficiente;
- 4. necessità di trasfusione o di intervento chirurgico.**

Terapia

Contracezione ormonale combinata

COC con EE sono da considerare il presidio di primo impiego negli episodi acuti, soprattutto in assenza di substrato endometriale;

Lo schema terapeutico prevede:

- una pillola ogni 8-12 ore sino al cessare del sanguinamento (normalmente termina entro 24-48 ore), quindi:
- una pillola ogni 12 ore per 3 giorni;
- infine, una pillola una volta/die fino al recupero dei livelli di Hb (>11 g/dL); con tale valore può essere permesso il sanguinamento da sospensione, che consegue all'interruzione della terapia per 3 giorni.

Anche se le linee guida internazionali raccomandano 1 cp ogni 6 ore con riduzioni scalari fino a 1 cp/die, il regime che prevede 1 cp ogni 12 ore è sicuramente da considerare per evitare importanti effetti collaterali. Regimi di riduzione graduale della terapia sono ampiamente descritti in letteratura e possono essere introdotti da un medico esperto.

In alcuni casi può essere utile introdurre antiemetici (per es., prometazina 12,5-25 mg o ondansetron 8 mg oralmente, endovena o per via rettale) un'ora prima di ogni dose di COC, per alleviare nausea e vomito, che talvolta compaiono come effetto collaterale della terapia estroprogestinica quando impiegata a dosaggi giornalieri superiori al tradizionale (1 cp/die).

Progestinici non combinati

Sono impiegati ove sia emersa una contro-indicazione alle associazioni con EE o la paziente rifiuti la terapia con i contraccettivi orali.

Schemi di trattamento

- **Medrossiprogesterone acetato 20 mg** per os ogni 8 ore (sino a 80 mg/die) per 7 giorni, sino a che il sanguinamento non si arresta; da quel momento iniziare a scalare il progestinico sino a 10 mg una volta/die, come terapia di mantenimento.
- **Noretisterone acetato 5-10 mg** tre volte/die per 3 giorni, poi 5-10 mg due volte/die sino a che non si inizia la terapia di mantenimento.

Agenti emostatici

Se è presente una disfunzione dell'emostasi deve essere consultato uno specialista in emostasi.

Acido tranexamico:

Per os: 15-25 mg/kg di peso corporeo 3 volte/die per 3-5 giorni durante la mestruazione, con una dose massima quotidiana di 3900 mg/die.

Emotrasfusioni

Possono essere necessarie e vanno prese in considerazione in base alla concentrazione di Hb, all'entità della perdita ematica e ai parametri clinici.

Adolescenti sane spesso tollerano livelli di Hb <7 g/dL, e la decisione di trasfonderle deve essere basata non solo sulla base dei livelli di emoglobina, ma anche sullo status emodinamico e sulla presenza di sanguinamento attivo.

A tal proposito, **si raccomanda di utilizzare il più possibile la terapia marziale e di NON trasfondere se non strettamente indispensabile.**

Alla luce delle indicazioni internazionali, infatti, bisogna evitare ogni **trasfusione evitabile***, e se strettamente indispensabile, trasfondere UNA sacca per volta, monitorando l'evoluzione clinica e di laboratorio.

Giova qui ricordare che le reazioni trasfusionali sono di gran lunga più frequenti di quelle da somministrazione di ferro in vena.

Terapia dell'anemizzazione

1. Iniziare terapia marziale per os in adolescenti con valori di emoglobina <12 g/dL, 1-2 volte/die a seconda della gravità dell'anemia.
2. Monitorare il trattamento sui livelli di ferritina pre- e post-trattamento.
3. Terapia endovena con ferro carboidrato in un unico bolo alla posologia di 500 o 1000 mg (non raccomandata per età <14 anni) indicata se:
 - a. Hb <9 g/dL;
 - b. intolleranza alla terapia orale;
 - c. pre- e post-chirurgia;
 - d. non risposta a terapia orale.

In associazione con la terapia marziale va inoltre prescritto acido folico.

Nei portatori sani di talassemia, utilizzare acido folico e riservare il ferro alle pazienti con documentata iposideremia.

In caso di terapia domiciliare la supplementazione di ferro deve essere attuata per os e iniziata immediatamente, 1-2 volte/die a seconda della gravità dell'anemia.

Trattamento chirurgico

La chirurgia va riservata come ultima opzione in casi di sanguinamenti refrattari alle altre terapie, che mettano a rischio la vita della paziente:

- tamponamento intrauterino: un Foley da 30 mL da inserire dopo calcolo del volume uterino mediante ecografia; può essere tenuto in situ per 12-24 ore, dopodiché va gradualmente sgonfiato di 5 mL in 5 mL; può essere presa in considerazione la profilassi antibiotica quando il balloon è posizionato in cavità uterina;

* Si vedano le indicazioni sul Patient Blood Management del Centro Nazionale Sangue, pubblicate su <http://pbm.centronazionalesangue.it/pagine/patient-blood-management-italia.html>),

- isterosuzione (metodo di scelta) o curettage, se indicati, devono essere eseguiti con cautela per prevenire la formazione di aderenze cicatriziali a livello endometriale;
- va considerata la possibilità del contestuale posizionamento di IUD-LNG per un management a lungo termine;
- l'ablazione endometriale, l'embolizzazione delle arterie uterine e l'isterectomia sono misure invasive che causano infertilità e non vanno considerate in questa fascia d'età, se non in casi di rischio per la vita.

Follow-up

Il primo follow-up dopo ospedalizzazione per AUB grave va programmato fra 7 e 14 giorni, e successivamente ogni mese sino a valori di Hb >10 g/dL e stabilità del pattern mestruale.

Le pazienti con AUB grave trattate ambulatorialmente vanno valutate settimanalmente in caso di persistenza delle perdite ematiche; ottenuti valori di Hb >10 g/dL e stabilità del pattern mestruale la valutazione va eseguita mensilmente.

Il trattamento può essere interrotto quando l'Hb sia >11 g/dL ed ecograficamente sia evidenziabile una rima endometriale adeguata.

Può essere utile utilizzare per qualche ciclo il clomifene a basse dosi per favorire lo sviluppo follicolare.

ACUTI MODERATI (HB 10-12 G/DL)

Terapia

Contracezione ormonale combinata

Lo schema terapeutico prevede la normale assunzione di una pillola contraccettiva orale combinata monofasica con dosaggio di EE non <30 mcg.

Se in 48 ore non si ottengono i benefici sperati aumentare a 2 cp/die.

Le linee guida americane prevedono l'uso di una pillola ogni 8 ore fino a che il sanguinamento non si arresta, successivamente una pillola ogni 12 ore per 2 giorni e infine una pillola una volta/die fino al recupero della crisi ematica; tuttavia gli Autori ritengono che l'approccio più graduale qui proposto, partendo dal dosaggio standard (1 cp/die) per raddoppiarlo solo in caso di insuccesso, sia da preferire. Il trattamento può essere progressivamente scalato una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico.

Per la prosecuzione della terapia possono essere utilizzate associazioni con estrogeni naturali (E2/V+DNG o E2+NOMAC).

In via prudenziale si consiglia di continuare la pillola come terapia di supporto, ma permettendo i sanguinamenti da sospensione.

Progestinici non combinati

Lo schema terapeutico con solo progestinico va riservato alle pazienti che presentano controindicazioni alla contraccezione ormonale combinata (per es., aumentato rischio di tromboembolia venosa) o per coloro che la rifiutano.

- **Medrossiprogesterone acetato 20 mg** per os ogni 6-12 ore (fino a 80 mg/die) fino a che non si arresta il sanguinamento, e successivamente scalare progressivamente la dose sino a 10 mg/die sino a che la terapia di mantenimento non è iniziata.
- **Noretisterone acetato 5-10 mg** sino a che il sanguinamento non si arresta e l'anemia si risolve. Una volta risolta l'anemia, l'iniziale regime di progestinico orale va interrotto per almeno 5-7 giorni per permettere all'endometrio di sfaldarsi.

Induzione dell'ovulazione nelle forme anovulatorie, per recupero del normale assetto endocrino

Somministrazione di clomifene a basse dosi (50 mg) 1 cp/die per 5 giorni.

Controllo clinico ed ecografico dopo 7 giorni dall'inizio del trattamento ed eventuale ripetizione dello schema nei cicli successivi dal 3° al 7° giorno del ciclo.

Agenti emostatici

Acido tranexamico

Per os: 1000-1300 mg, 3 volte al giorno per 5 giorni durante il sanguinamento, con una dose massima quotidiana di 3900 mg/die.

Se è presente una disfunzione emostatica deve essere consultato uno specialista in emostasi.

Terapia dell'anemizzazione

1. Iniziare terapia marziale per os in adolescenti con valori di Hb <12 g/dL, 1-2 volte/die a seconda della gravità dell'anemia.
2. Monitorare il trattamento sui livelli di ferritina pre- e post-trattamento.

3. Terapia endovena con ferro carboidrato in un unico bolo alla posologia di 500 o 1000 mg (non raccomandata per età <14 anni) indicata se:
 - a. Hb <9 g/dL;
 - b. intolleranza alla terapia orale;
 - c. pre- e post-chirurgia;
 - d. non risposta a terapia orale.

In associazione con la terapia marziale va inoltre prescritto acido folico.

Nei portatori sani di talassemia, utilizzare acido folico e riservare il ferro alle pazienti con documentata iposideremia.

Follow-up

Le pazienti con AUB moderato vanno seguite ogni 3-6 mesi fino a che il pattern mestruale non si stabilizza, successivamente annualmente. Può essere utile utilizzare per qualche ciclo il clomifene a basse dosi per favorire lo sviluppo follicolare.

ACUTI LIEVI (HB >12 G/DL)

Terapia

Contracezione ormonale combinata

Pillola monofasica con almeno 30 mcg di EE, con la posologia classica (1 cp/die, con assunzione delle cp placebo oppure con sospensione dell'assunzione per 7 giorni).

Progestinici non combinati

Per i soggetti che non necessitano di inibizione dell'ovulazione, può essere considerato l'uso di progesterone o progestinici in un trattamento ciclico come supporto alla seconda fase del ciclo naturale.

Possono essere proposti due regimi di somministrazione:

1. impiego in seconda fase del ciclo ove presente ciclicità mestruale per 12 giorni;
2. impiego per i primi 12 giorni di ogni mese, applicabile con più facilità per l'assenza di variazioni dello schema.

Progesterone micronizzato

È generalmente impiegato alla dose di 200 mg al giorno per os, 100 mg ogni 12 ore. La somministrazione per via vaginale è suggerita quando possibile, ga-

rantisce concentrazioni nell'endometrio più costanti e permette l'utilizzo di una posologia inferiore (100 mg/die) nella maggior parte dei casi.

Induzione dell'ovulazione nelle forme anovulatorie, per recupero del normale assetto endocrino

Somministrazione di clomifene a basse dosi (50 mg) 1 cp/die per 5 giorni.

Controllo clinico ed ecografico dopo 7 giorni dall'inizio del trattamento ed eventuale ripetizione dello schema nei cicli successivi dal 3° al 7° giorno del ciclo.

Progestinico intracavitario: LNG-IUS

L'inserzione del dispositivo intrauterino è utile come terapia di mantenimento dopo correzione della fase acuta del sanguinamento

Agenti emostatici

Acido tranexamico

Per os: 1000-1300 mg, 3 volte al giorno per 5 giorni durante il sanguinamento, con una dose massima quotidiana di 3900 mg/die.

Se è presente una disfunzione emostatica deve essere consultato uno specialista in emostasi.

Prevenzione dell'anemizzazione

La supplementazione di ferro per os 1-2 volte/die può essere utile nella prevenzione dell'anemia.

Monitorare il trattamento sui livelli di ferritina pre- e post-trattamento; in associazione con la terapia marziale va inoltre prescritto acido folico.

Nei portatori sani di talassemia, utilizzare acido folico e riservare il ferro alle pazienti con documentata iposideremia.

Follow-up

- Le pazienti con AUB lieve vanno seguite ogni 3-6 mesi fino a che il pattern mestruale non si stabilizza, successivamente annualmente.
- Può essere utile utilizzare per qualche ciclo il clomifene a basse dosi per favorire lo sviluppo follicolare

CRONICI LIEVI (HB >12 G/DL)

- Informare e rassicurare la paziente e la famiglia.
- Compilare il calendario dei sanguinamenti.

Acido tranexamico

Per os: 15-25 mg/kg di peso corporeo 3 volte/die per 3-5 giorni durante il sanguinamento, con una dose massima quotidiana di 3900 mg/die.

Terapia ormonale

Opzione da valutare, specialmente in presenza di esigenze contraccettive, seguendo le normali indicazioni sulla scelta del contraccettivo.

Follow-up

Follow-up a 3-6 mesi, rivalutazione se il sanguinamento peggiora.

Prevenzione dell'anemizzazione

La supplementazione di ferro per os 1-2 volte/die può essere utile nella prevenzione dell'anemia.

Monitorare il trattamento sui livelli di ferritina pre- e post-trattamento; in associazione con la terapia marziale va inoltre prescritto acido folico.

Nei portatori sani di talassemia, utilizzare acido folico e riservare il ferro alle pazienti con documentata iposideremia.

In caso di patologie dell'emostasi

Se è presente una disfunzione emostatica deve essere consultato uno specialista in emostasi.

Prognosi

- La prognosi a lungo termine delle ragazze con AUB dipende dalle cause sottostanti.
- Gli AUB anovulatori normalmente si risolvono con la maturazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, ma affinché ciò avvenga possono essere necessari anche 6-8 mesi dal menarca.
- Il follow-up a lungo termine è necessario per evitare recrudescenze e sequelle avverse.

BIBLIOGRAFIA CONSIGLIATA

1. ACOG. Committee Opinion N. 557: Management of Acute Abnormal Uterine Bleeding in Nonpregnant Reproductive-Aged Women. *Obstetrics & Gynecology* 2013;121(4):891-896.
2. ACOG. Committee Opinion, N. 785:-Screening and Management of Bleeding Disorders in Adolescents With Heavy Menstrual Bleeding: ACOG. *Obstetrics & Gynecology* 2019;134(3):e71-e83.
3. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafer-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2015;90(1):12-23.
4. Alaqzam TS, Stanley AC, Simpson PM, Flood VH, Menon S. Treatment Modalities in Adolescents Who Present with Heavy Menstrual Bleeding. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 2018;31(5):451-458.
5. Benjamins LJ. Practice Guideline: Evaluation and Management of Abnormal Vaginal Bleeding in Adolescents. *Journal of Pediatric Health Care* 2009;23(3):189-193.
6. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Low C, Cameron IT. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Published online August 14, 2019.
7. Bofill Rodriguez M, Dias S, Jordan V, et al. Interventions for heavy menstrual bleeding; overview of Cochrane reviews and network meta-analysis. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022;2022(6).
8. Borzutzky C, Jaffray J. Diagnosis and Management of Heavy Menstrual Bleeding and Bleeding Disorders in Adolescents. *JAMA Pediatr* 2020;174(2):186.
9. Bryant-Smith AC, Lethaby A, Farquhar C, Hickey M. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2018(6).
10. Chi C, Pollard D, Tuddenham EGD, Kadir RA. Menorrhagia in Adolescents with Inherited Bleeding Disorders. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 2010;23(4):215-222.

11. Dean J, Kramer KJ, Akbary F, et al. Norethindrone is superior to combined oral contraceptive pills in short-term delay of menses and onset of breakthrough bleeding: a randomized trial. *BMC Women's Health* 2019;19(1):70.
12. Davila J, Alderman EM. Heavy Menstrual Bleeding in Adolescent Girls. *Pediatr Ann* 2020;49(4).
13. Fraser IS, Parke S, Mellinger U, Machlitt A, Serrani M, Jensen J. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 2011;16(4):258-269.
14. Fulghesu AM, Magnini R, Piccaluga MP, Porru C. Ovulation induction in young girls with menometrorrhagia: a safe and effective treatment. *Gynecological Endocrinology* 2014;30(2):117-120.
15. Gray SH. Menstrual Disorders. *Pediatrics In Review* 2013;34(1):6-18.
16. Health Quality Ontario. Heavy Menstrual Bleeding - Care for Adults and Adolescents of Reproductive Age. Published online 2017.
17. Hernandez A, Dietrich JE. Abnormal Uterine Bleeding in the Adolescent. *Obstetrics & Gynecology* 2020;135(3):615-621.
18. Jayasinghe Y, Moore P, Donath S, Campbell J, Monagle P, Grover S. Bleeding disorders in teenagers presenting with menorrhagia. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2005;45(5):439-443.
19. Kuhnz W, Heuner A, Humpel M, Seifert W, Michaelis K. In vivo conversion of norethisterone and norethisterone acetate to ethinyl estradiol in postmenopausal women. *Contraception* 1997;56(6):379-385.
20. Lale A, Halajian E, Guthmann R, Nashelsky J. Which medications work best for menorrhagia? *J Fam Pract* 2020;69(7):E11-E13.
21. Magnay JL, O'Brien S, Gerlinger C, Seitz C. Pictorial methods to assess heavy menstrual bleeding in research and clinical practice: a systematic literature review. *BMC Women's Health* 2020;20(1):24.
22. Menon S, COMMITTEE ON ADOLESCENCE, Alderman EM, et al. Long-Acting Reversible Contraception: Specific Issues for Adolescents. *Pediatrics* 2020;146(2):e2020007252.
23. Munro MG, Mainor N, Basu R, Brisinger M, Barreda L. Oral Medroxyprogesterone Acetate and Combination Oral Contraceptives for Acute Uterine Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;108(4):924-929.
24. Nelson AL. Progestin-only treatments for acute and chronic heavy menstrual bleeding. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism* 2013;8(4):307-309.
25. Oleka C, Dietrich JE. HMB in the Adolescent: A Review of the Modern Approach to Diagnosis and Management. *Clinical Obstetrics & Gynecology* 2020;63(3):553-560.

26. Srivaths LV, Dietrich JE, Yee DL, Sangi-Haghpeykar H, Mahoney D. Oral Tranexamic Acid versus Combined Oral Contraceptives for Adolescent Heavy Menstrual Bleeding: A Pilot Study. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 2015;28(4):254-257.
27. Stanley J, Adeyemi-Fowode O. Intrauterine Foley Balloon Catheter to Manage Acute Heavy Menstrual Bleeding in a Perimenarchal 10-Year-Old Girl. *Obstetrics & Gynecology* 2019;134(1):77-80.
28. Sundström A, Seaman H, Kieler H, Alfredsson L. The risk of venous thromboembolism associated with the use of tranexamic acid and other drugs used to treat menorrhagia: a case-control study using the General Practice Research Database. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2009;116(1):91-97.
29. Thorne J, James P, Reid R. Heavy menstrual bleeding: is tranexamic acid a safe adjunct to combined hormonal contraception? *Contraception* 2018;98(1):1-3.
30. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* Published online January 9, 2019:k4810.
31. Weisberg E, McGeehan K, Hangan J, Fraser IS. Potentially effective therapy of heavy menstrual bleeding with an oestradiol-nomegestrol acetate oral contraceptive: a pilot study. *Pilot Feasibility Stud* 2017;3(1):18.
32. UpToDate. Accessed September 28, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/abnormal-uterine-bleeding-in-adolescents-management>
33. Centro Nazionale Sangue, Accessed september 15, 2022. <http://pbm.centronazionalesangue.it/pagine/patient-blood-management-italia.html>
34. Serious Hazards of Transfusion, Accessed october 10, 2022. <https://www.shotuk.org/9th-july-2014-shot-symposium>

COLLANA SIGO 2023

Volume 2

APPROCCI INTEGRATI
ALLA SALUTE FEMMINILE

SINDROME PREMESTRUALE



SIGO
SOCIETA' ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

edra

ESTENSORI/REVISORI

Rossella E. Nappi, IRCCS Fondazione San Matteo, Università degli Studi di Pavia
Pasquale De Franciscis, Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli
Maurizio Guida, Scienze Ostetrico-Ginecologiche, Università di Napoli "Federico II", Napoli

SOMMARIO

INTRODUZIONE	63
DEFINIZIONE	65
EPIDEMIOLOGIA	66
SINTOMATOLOGIA	67
EZIOPATOGENESI	69
ITER DIAGNOSTICO	71
MANAGEMENT TERAPEUTICO	76
CONCLUSIONI	83
BIBLIOGRAFIA CONSIGLIATA	84

INTRODUZIONE

La sindrome premestruale (SPM) è un'entità clinica a ponte tra la ginecologia e la psichiatria ancora in cerca di una collocazione nosografica, perché la sintomatologia poliedrica che la caratterizza è molto comune in età riproduttiva e, dunque, viene spesso riferita dalla donna nella consultazione ginecologica. I criteri diagnostici che la definiscono nella sua manifestazione più grave, il disturbo disforico della fase premestruale (DDFP), sono inseriti nel Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5) nella categoria dei Disturbi depressivi a cura dell'American Psychiatric Association (APA). In realtà, sia l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) sia il Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) hanno proposto una definizione di SPM che si applica a un profilo sintomatologico fisico ed emotivo ad ampio spettro che influenza la normale attività quotidiana nel corso di due cicli mestruali su tre valutati in modo prospettico.

Sulla base di questi criteri formulati in ambito ginecologico, la SPM è una condizione clinica che non richiede un inquadramento psichiatrico, a meno che non si identifichi un disturbo del tono dell'umore di entità grave, che in tal caso viene inquadrato come un possibile DDFP. Le caratteristiche di soggettività e di eterogeneità dei sintomi da un lato e la mancanza di marcatori biologici della SPM/DDFP dall'altro rendono, però, difficile la diagnosi e il trattamento nella pratica clinica quotidiana del ginecologo. L'obiettivo principale deve essere quello di identificare l'associazione temporale dei sintomi con la fase premestruale mediante un'intervista di screening con lo scopo di seguire la sintomatologia nel tempo mediante l'uso di diari che ne documentino la periodicità, ma soprattutto la presenza esclusiva nella fase luteale, identificando nel contempo eventuali fattori e/o situazioni che modificano l'espressione clinica del disturbo. Nello spettro sindromico della fase premestruale, l'International Society for Premenstrual Disorders (ISPM) distingue SPM/DDFP da quei sin-

tomi che dimostrano un'esacerbazione in fase luteale, ma sono già presenti in fase follicolare in modo più lieve, e comprende quei sintomi che si associano a condizioni cliniche (emicrania, epilessia, asma, diatesi allergica, sindrome del colon irritabile ecc.) che peggiorano nei giorni che precedono il flusso mestruale. Tale approccio è di fondamentale importanza per la scelta terapeutica e per la sua personalizzazione, tenendo presente che l'algoritmo decisionale si basa sul tipo e sulla gravità dei sintomi, sulla responsività ai trattamenti e sulla disponibilità della donna a intraprendere strategie integrate multidimensionali. È importante sottolineare che lo stigma di "sindrome uterina" costituisce a tutt'oggi una barriera allo studio della SPM/DDFP sia sul versante della donna, che può manifestare disagio ad accettare questa sua vulnerabilità premestruale temendo il giudizio di "isterica" da parte della comunità, sia sul versante del ginecologo, che non sempre dispone della preparazione necessaria sul versante psiconeuroendocrino per gestire strategie farmacologiche che non fanno parte del suo bagaglio culturale di base.

DEFINIZIONE

Con il termine generico di SPM si definisce un insieme di sintomi fisici, emotivi e comportamentali che si manifestano esclusivamente durante la fase luteale del ciclo mestruale e si risolvono con l'inizio della mestruazione. I sintomi si presentano con un'intensità variabile da lieve a grave e interferiscono significativamente con la vita quotidiana, personale, familiare e lavorativa. Il termine DDFP riguarda una SPM che è caratterizzata da almeno 5 sintomi, di cui uno o più sintomi gravi della serie affettiva, non riconducibili ad altri disturbi del tono dell'umore preesistenti, riportati nell'arco di un anno nella maggior parte dei cicli mestruali e confermati prospetticamente per almeno due cicli.

EPIDEMIOLOGIA

I disturbi premenstruali possono interessare tutte le donne in età fertile, dal menarca sino alla menopausa, e sono una componente fondamentale della cosiddetta "depressione riproduttiva", che include anche la depressione postpartum e la depressione menopausale, dal momento che SPM/DDFP sono a esse spesso associate. Negli Stati Uniti, circa il 70-90% delle donne in età riproduttiva manifesta disturbi premenstruali di varia intensità. Studi prospettici hanno identificato una SPM di grado moderato nel 20-30% delle donne, mentre il DDFP ha una prevalenza del 3-8%. Tali disturbi sembrano mostrare una componente eredo-familiare, dal momento che il tasso di concordanza è maggiore tra gemelli monozigoti che dizigoti. Sono, inoltre, più frequenti nelle donne caucasiche rispetto alle afro-americane, in modo del tutto simile ad altri disturbi della serie psichiatrica, nella cui prevalenza entrano in gioco anche componenti socio-culturali. La prevalenza della SPM non sembra variare con l'età, se pure alcuni studi suggeriscono un picco nell'età giovane adulta e un'esacerbazione in relazione agli eventi riproduttivi con una maggior richiesta di aiuto nella 3-4^a decade di vita, epoca nella quale è più frequente osservare un peggioramento della gravità dei sintomi.

FATTORI DI RISCHIO

Una storia familiare di SPM/DDFP o un'anamnesi positiva per disturbi della serie psichiatrica sono importanti fattori di rischio, talora associati a vissuti di trauma, abuso, violenza domestica, stress acuti e/o cronici. In tal caso, risulta spesso difficile distinguere tra disturbi preesistenti del tono dell'umore e SMP/DDFP vera e propria. Il soprappeso, la vita sedentaria, il tabagismo e un elevato consumo di caffeina si associano a SPM/DDFP, così come la carenza di vitamina B6, di calcio e di magnesio.

SINTOMATOLOGIA

LA SPM comprende un'ampia varietà di sintomi che sono stati attribuiti alla fase premenstruale in modo più o meno appropriato nel corso dei decenni, mentre il DDFP dimostra criteri più stringenti. I più rilevanti, elencati nei criteri diagnostici ACOG/RCOG (**Tab. 1**) e APA (DSM-5) (**Tab. 2**), devono essere presenti negli ultimi 5 giorni (ACOG)/nell'ultima settimana (APA) del ciclo, risolversi nell'arco di 4 giorni dalla comparsa (ACOG)/iniziare a migliorare entro pochi giorni dall'inizio del flusso mestruale (APA) ed essere assenti fino al 13° giorno del ciclo (ACOG)/ridotti al minimo o assenti nella settimana dopo il termine del flusso mestruale (APA).

Tabella 1. Criteri diagnostici della SPM

- A.** Almeno un sintomo affettivo o somatico:
Affettivo: "scoppi" di rabbia, ansia, confusione, irritabilità, depressione, isolamento sociale
Somatico: gonfiore addominale, sensibilità/tensione mammaria, cefalea, dolore muscolare/articolare, gonfiore delle estremità, aumento di peso
- B.** I sintomi sono associati a un impedimento nelle prestazioni sociali, accademiche o lavorative
- C.** I sintomi sono presenti solamente durante la fase luteale del ciclo mestruale e si risolvono subito dopo l'inizio della mestruazione
- D.** I sintomi devono essere riportati prospetticamente durante almeno due cicli mestruali, in assenza di terapie farmacologiche o ormonali, alcool o droghe

Tabella 2. Criteri diagnostici di DDFP

A. Nella maggior parte dei cicli mestruali, i seguenti sintomi devono essere presenti nella settimana precedente l'inizio della mestruazione e devono migliorare entro pochi giorni dall'inizio della mestruazione, scomparendo nella settimana successiva alla mestruazione.

Deve esserci almeno uno dei sintomi (1), (2), (3) e (4) e la paziente deve manifestare almeno 5 dei seguenti sintomi:

- 1. Marcata labilità affettiva (per es., sbalzi d'umore, tristezza o pianto improvvisi, aumentata sensibilità alla critica/al rifiuto)**
 - 2. Marcata irritabilità o rabbia o aumento dei conflitti interpersonali**
 - 3. Umore marcatamente depresso, sentimenti di disperazione o pensieri autocritici**
 - 4. Ansia marcata, tensione e/o sentirsi con i nervi a fior di pelle**
 - 5.** Ridotto interesse nelle attività abituali
 - 6.** Difficoltà soggettiva di concentrazione
 - 7.** Letargia, affaticamento o marcata mancanza di energia
 - 8.** Marcata modificazione dell'appetito, alimentazione eccessiva o craving per alimenti specifici
 - 9.** Ipersonnia o insonnia
 - 10.** Senso di sopraffazione o di essere fuori controllo
 - 11.** Sintomi fisici come sensibilità o tensione mammaria, artralgie o mialgie, sensazione di "gonfiore", incremento di peso
- B.** I sintomi sono associati a un disagio clinicamente significativo con interferenza sui versanti lavorativo e scolastico e sulle consuete attività sociali o relazionali
- C.** Non si tratta dell'esacerbazione dei sintomi di un altro disturbo
- D.** Il criterio A dovrebbe essere confermato da valutazioni prospettiche quotidiane per almeno due cicli mestruali sintomatici
- E.** I sintomi non sono attribuibili agli effetti di sostanze (per es., droghe di abuso, farmaci) o di un'altra condizione medica

EZIOPATOGENESI

L'aspetto più tipico della SPM/DDFP è la relazione tra il timing dell'insorgenza dei sintomi e la ciclicità mestruale. In assenza di oscillazioni ormonali, in età premenarcale, in gravidanza e in età postmenopausale, durante cicli mestruali anovulatori, oppure in corso di terapia con analoghi del GnRH o in seguito a ovariectomia bilaterale, la SPM/DDFP non rappresenta un'entità clinica. La ricerca si è pertanto orientata a chiarire il coinvolgimento degli steroidi gonadici nella fisiopatologia dei sintomi e, dal momento che esiste una dominanza di sintomi emotivi e comportamentali, del sistema nervoso centrale (SNC) come organo bersaglio, identificando di volta in volta un possibile candidato, soprattutto il progesterone prodotto dal corpo luteo in relazione ai suoi livelli plasmatici, alle sue oscillazioni e al suo rapporto con l'estradiolo. Progesterone ed estradiolo, insieme ad altri ormoni coinvolti nel benessere riproduttivo femminile [testosterone, cortisolo deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S), prolattina, tiroxina] non differiscono, però, tra le donne con SPM/DDFP e i controlli sani.

In breve, sulla base delle ricerche più recenti, si ritiene che le donne con SPM/DDFP manifestino da un lato intolleranza progestinica e dall'altro una sensibilità bimodale paradossa all'allopregnanolone, uno dei metaboliti neuroattivi del progesterone prodotto sia a livello ovarico sia a livello cerebrale, che non esercita i suoi effetti attraverso i recettori classici del progesterone, ma ha un'azione benzodiazepino-simile tramite la modulazione di un diverso meccanismo recettoriale. L'allopregnanolone si lega, infatti, al sito allosterico del recettore GABA_A e aumenta la sensibilità al GABA, il principale neurotrasmettitore inibitorio nel SNC che regola stress, ansia, allerta, soglia di eccitazione neuronale ecc. L'ipotesi attuale si basa sulla possibilità che le donne con SPM/DDFP abbiano una ridotta sensibilità al sito di legame dell'allopregnanolone (e al sito delle benzodiazepine) sul recettore GABA_A e che la serotonina, un neurotrasmettitore fondamentale nella modulazione dell'umore e del comportamento, contribuisca a ripristinare la sensibilità GABAergica.

La disregolazione del tono serotoninergico, influenzato anch'esso dalle fluttuazioni degli estrogeni e del progesterone/sostanze ad azione progestinica, gioca un ruolo, dunque, altrettanto importante nell'eziopatogenesi della SPM/DDFP che è confermato dall'impiego degli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI, SNRI), degli agenti di rilascio della serotonina dei precursori serotoninergici (come il triptofano) e degli agonisti del recettore serotoninergico, che aumentano tutti la biodisponibilità del neurotrasmettitore a livello delle sinapsi neuronali, nel management terapeutico dei sintomi in ambito psichiatrico. Il blocco degli effetti dell'allopregnanolone sul recettore $GABA_A$ è allo stato attuale un possibile target terapeutico della SPM/DDFP grazie all'azione del suo isomero isoallopregnanolone (sepranolone, UC1010), una molecola con dati di potenziale efficacia.

Altri possibili meccanismi eziopatogenetici coinvolgono la modulazione estrogenica e progestinica del sistema renina-angiotensina-aldosterone, che giustifica alcuni sintomi, come per esempio la ritenzione idrica e il gonfiore che si manifestano durante la fase luteale, oltre alla presenza di polimorfismi recettoriali [gene del recettore 1 degli estrogeni (ESR1)] capaci di alterare la sensibilità all'azione fisiologica degli steroidi gonadici.

ITER DIAGNOSTICO

Il primo passo nella gestione della sindrome premestruale è stabilire con precisione una diagnosi, per la quale l'esame obiettivo e i test di laboratorio non risultano essere esaurienti. La diagnosi dipende interamente da un'accurata anamnesi ginecologica e psichiatrica, e dal monitoraggio della frequenza e della regolarità dei sintomi.

L'anamnesi deve mirare a individuare i sintomi caratteristici della SPM/DDFP e a differenziarli da quelli psichiatrici con i quali spesso si sovrappongono (**Tab. 3**).

Tabella 3. Elementi anamnestici di base per SPM/DDFM

- Storia mestruale e riproduttiva (frequenza, durata, dolore, regolarità, amenorrea, ultima mestruazione, gravidanze, allattamento)
- Storia di SPM/DDFP (età di insorgenza, caratteristiche, timing, intensità, assenza o presenza dopo le mestruazioni, intervallo libero da sintomi durante la fase follicolare)
- Interferenza con l'attività lavorativa, scolastica, sociale, familiare (almeno 3-5 giorni), livello di distress
- Problema latente (psicologico, fisico, medico) che peggiora prima dell'inizio delle mestruazioni
- Condizioni mediche coesistenti possono mimare sintomi premestruali o peggiorare in fase luteale (mastodinia, dolore pelvico cronico, patologie reumatologiche/autoimmuni/allergiche, tireopatie, sindrome dell'intestino irritabile, cistite interstiziale, dismenorrea secondaria, endometriosi, vulvodinia)
- Ideazione suicidaria
- Uso di alcool o di stupefacenti
- Violenze domestiche, traumi
- Tolleranza di terapie ormonali pregresse o in corso

- Atteggiamento positivo nei confronti di metodi contraccettivi di barriera
- Atteggiamento nei confronti di trattamenti per SPM/DDFP
- Precedenti trattamenti per SPM/DDFP (efficacia, effetti collaterali)
- Aderenza ai trattamenti farmacologici

La diagnosi deve basarsi sui criteri sovraesposti (si vedano **Tabb. 1 e 2**) e su un questionario di screening dei sintomi premestruali (PSST), che comprende 19 item che consentono alla paziente di valutare la gravità dei sintomi in modo retrospettivo ed è utile come screening di sospetto DDFP (**Fig. 1**).

Lo strumento più affidabile per la valutazione dei sintomi in modo prospettico è l'utilizzo di un diario in cui la paziente riporta la propria sintomatologia in termini di modalità di insorgenza, durata e gravità in relazione alle diverse fasi del ciclo mestruale, per un periodo che comprenda almeno due cicli mestruali. I questionari diagnostici di uso corrente nella pratica clinica prevedono l'attribuzione di un punteggio ai diversi sintomi e comprendono una serie di diari possibili. Il calendario delle esperienze premestruali (COPE) include 22 sintomi raggruppati in 4 categorie (sintomi reattivi dell'umore, sintomi del sistema autonomo/cognitivo, sintomi del sistema appetitivo, sintomi correlati alla ritenzione idrica (**Fig. 2**). Anche una scala visuo-analogica (VAS) dei principali sintomi riportati dal DSM-5 (sbalzi d'umore, irritabilità, ansia e depressione), che consiste in una linea verticale di 100 mm etichettata 0 = "nessun sintomo" all'estremità sinistra e 100 = "grave" all'estremità destra, può essere utile a quantificare l'entità dei disturbi.

Attualmente, nessun calendario è stato universalmente accettato come scala prospettica ideale e nessuno dei questionari presenta valori di cut-off per diagnosticare la SPM/DDFP. Dopo il completamento dei calendari mestruali, le donne possono mostrare:

1. sintomi che sono iniziati nella fase premestruale e si sono neutralizzati all'inizio delle mestruazioni o poco dopo (sindrome premestruale, SPM o nella sua forma più grave, DDFP);
2. sintomi che peggiorano durante la fase premestruale (peggioramento premestruale di un'altra condizione);
3. sintomi continui o sporadici non correlati a una fase del ciclo mestruale (né SPM né DDFP).

Figura 1. Strumento di screening dei sintomi premenstruali

(Per favore, inserisci una "X" all'interno della casella appropriata)

Hai uno o più dei seguenti sintomi premenstruali che *iniziano prima* della mestruazione e si *fermano* entro alcuni giorni dal sanguinamento?

SINTOMO	PER NULLA	LIEVE	MODERATO	GRAVE
1. Marcata irritabilità o rabbia				
2. Ansia marcata/tensione				
3. Tristezza o pianto improvvisi, ipersensibilità alle critiche				
4. Umore depresso, sentimenti di rassegnazione, sconforto e disperazione				
5. Ridotto interesse nelle attività abituali lavorative				
6. Ridotto interesse nelle attività abituali domestiche				
7. Ridotto interesse nelle attività abituali sociali				
8. Difficoltà soggettiva di concentrazione				
9. Letargia, affaticamento o marcata mancanza di energia				
10. Alimentazione eccessiva o irrefrenabile desiderio per alimenti specifici				
11. Insonnia				
12. Bisogno eccessivo di dormire o stato di sonnolenza continuo				
13. Sensazione di essere sopraffatti o fuori controllo				
14. Sintomi fisici: tensione mammaria, mal di testa, dolori articolari o muscolari, sensazione di gonfiore, aumento di peso				
Tali sintomi hanno interferito con				
A – la tua efficienza e produttività				
B – le tue relazioni con i colleghi				
C – le tue relazioni con i familiari				
D – le tue consuete attività sociali				
E – le tue responsabilità domestiche				

PUNTEGGIO*CRITERI PER LA DIAGNOSI di DDFP:*

- almeno uno di 1, 2, 3, 4 grave
- in aggiunta almeno quattro da 1 a 14 da moderato a grave
- almeno uno tra A, B, C, D, E grave

CRITERI PER LA DIAGNOSI di PMS MODERATA-GRAVE:

- almeno uno di 1, 2, 3, 4 da moderato a grave
- in aggiunta almeno quattro da 1 a 14 da moderato a grave e almeno uno tra A, B, C, D, E da moderato a grave

Spesso, molti dei sintomi del DDFP (irritabilità, depressione ansia e umore labile) sono gli stessi di quelli riscontrati da donne con altri disturbi psichiatrici ed è, dunque, indispensabile escludere un altro disturbo psichiatrico preesistente. Il fattore chiave nel formulare la diagnosi è l'associazione temporale dei sintomi con il ciclo mestruale. La diagnosi differenziale deve tenere in considerazione:

- 1.** disturbo depressivo maggiore: i sintomi della depressione includono umore basso, anedonia, alterazione dell'appetito, disturbi del sonno, difficoltà di concentrazione e pensieri suicidari. Circa la metà dei casi di SPM/DDFP può avere una diagnosi coesistente di depressione. Una diagnosi di SPM/DDFP può precedere una diagnosi di depressione o può essere che i due disturbi coesistano. I criteri per la diagnosi di questi disturbi sono diversi ma non esclusivi;
- 2.** disturbo d'ansia generalizzato: i sintomi dell'ansia comprendono palpitazioni e sentimenti di paura. I trigger degli attacchi di ansia possono essere identificati per la paziente dimostra un atteggiamento di evitamento di questi trigger. L'ansia cronica o situazionale non varia con il ciclo mestruale. Disturbo d'ansia generalizzato e DDFP possono coesistere. I criteri sono diversi, ma non esclusivi.

MANAGEMENT TERAPEUTICO

Le opzioni terapeutiche comprendono: terapie non farmacologiche, agenti psicotropi, terapie ormonali, diuretici e trattamenti chirurgici (**Tab. 4**).

TERAPIE NON FARMACOLOGICHE

- **Dieta:** durante la fase luteale, la riduzione dell'assunzione di alcool, caffeina e zuccheri semplici a favore dei carboidrati complessi sembrerebbe incrementare il rilascio di serotonina e quindi avere effetti benefici in particolar modo sui sintomi affettivi e comportamentali.
- **Esercizio fisico:** in qualità di stabilizzatore dell'umore, può determinare miglioramento dei sintomi sia somatici sia affettivi, anche se non vi sono sufficienti evidenze a riguardo.
- **Micronutrienti:** vitamina B6 (utile al dosaggio di 100 mg/die; dosi >200 mg/die possono provocare episodi di neuropatia periferica), calcio (influenza la neuromodulazione e quindi risulta utile nel trattamento della sindrome premestruale alla dose di 1000-1200 mg/die), magnesio a elevata biodisponibilità (citrato, pidolato, bisglicinato). Alcuni studi ne evidenziano l'efficacia se somministrato durante la fase premestruale, ossia dal 15° giorno del ciclo mestruale fino all'inizio del flusso successivo.
- **Erbe medicinali:** le maggiori evidenze sono disponibili per agnocasto sulla mastodinia e l'adattamento allo stress (alla dose di 20-40 mg/die; agisce legandosi ai recettori D2 della dopamina, a quelli degli oppioidi e ai recettori β degli estrogeni), ginkgo biloba (utile nel trattamento di diversi disturbi mentali, ha la capacità di migliorare la memoria, grazie alle sue proprietà antiossidanti, e ne è stata dimostrata l'efficacia se utilizzato durante la fase luteale); iperico (attraverso azione modulatrice sulla sintesi dei neurotrasmettitori; sintomi comuni quali gonfiore, desiderio di cibo, cefalea e faticabilità sono

significativamente ridotti in seguito all'assunzione di 1 cp/die da 900 mg); altre sostanze di medicina complementare e alternativa sono ampiamente utilizzate, ma al momento mancano delle solide evidenze.

- Terapie cognitivo-comportamentali (Cognitive Behavioral Therapy, CBT): sono trattamenti psicosociali applicati ai disturbi dell'umore durante i quali la paziente identifica i propri pensieri negativi e i comportamenti disadattativi. Con una guida professionale, i pazienti sviluppano quindi strategie adattative (coping) per affrontare i modelli di comportamento non sani. Si è rivelata particolarmente utile per affrontare i disagi somatici e affettivi associati alla sindrome premestruale aiutando le donne a gestire i sintomi emozionali.

Si raccomanda un periodo di trattamento di almeno 3 mesi.

AGENTI PSICOTROPI

Gli inibitori della ricaptazione della serotonina (Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI) rappresentano gli psicotropi di scelta, con effetti che coinvolgono l'allopregnanolone e il sistema GABAergico.

Vi sono quattro principali strategie di trattamento con SSRI:

1. *continua*: si è dimostrata più efficace nel ridurre i sintomi depressivi e somatici e andrebbe consigliata alle pazienti che presentano sintomatologia (anche se subclinica) durante la fase follicolare e alle donne con cicli mestruali irregolari, quindi incapaci di identificare l'inizio della fase luteale. È utile, inoltre, per le pazienti che hanno difficoltà nel ricordare di assumere ciclicamente il medicinale o che mostrano effetti collaterali a seguito dell'inizio e della successiva sospensione di assunzione degli SSRI;
2. *intermittente*: somministrazione soltanto durante la fase luteale (inizio: 14 giorni prima dell'atteso flusso mestruale; fine: al primo giorno di flusso mestruale), utile per le donne con cicli mestruali regolari che vogliono limitare gli effetti collaterali a lungo termine, in particolar modo le potenziali disfunzioni sessuali;
3. *semi-intermittente*: prevede un'assunzione quotidiana di SSRI a basso dosaggio, con incremento della dose nel corso della fase luteale;
4. *sintomo-correlata*: prevede l'inizio del trattamento in concomitanza alla comparsa dei sintomi, fino all'inizio del flusso mestruale; questa strategia consente alle donne di adattare il proprio regime terapeutico in base alle proprie esigenze.

Tutti gli SSRI possono essere somministrati con diversi dosaggi: indipendentemente dalla modalità di assunzione, è stata dimostrata l'efficacia dei bassi dosaggi, soprattutto in fase iniziale; se la risposta risulta insufficiente dopo il primo ciclo di trattamento, dovrebbe essere incrementato il dosaggio al ciclo successivo oppure cambiata la molecola. Gli effetti benefici sono attesi già dopo le prime 48 ore di trattamento, con un tasso di risposta variabile tra il 50 e il 90%. Effetti collaterali come nausea, insonnia, cefalea, affaticabilità, diarrea e vertigini sono comuni all'inizio della terapia con SSRI (incidenza del 15%), ma usualmente si riducono dopo i primi giorni di trattamento. Al contrario, disfunzioni sessuali come calo della libido o orgasmo ritardato possono persistere (incidenza 9-30%), ma generalmente tendono a scomparire rapidamente dopo la sospensione degli SSRI. Talvolta, dopo la prima settimana di trattamento, può verificarsi un aumento dell'ansia. A causa del rischio di recidiva, la sospensione della somministrazione continua deve essere graduale e può essere preceduta dallo "switch" a un regime differente (intermittente).

La combinazione di SSRI con altri farmaci (per es., associazione di più antidepressivi) non è stata studiata sistematicamente per il trattamento del DDFP. Le donne desiderose di gravidanza dovrebbero ricevere un counselling specifico e le terapie andrebbero sospese in corso di gravidanza, dal momento che i sintomi tendono a regredire. In previsione di una gravidanza è preferibile utilizzare SSRI compatibili (sertralina, citalopram), anche se gli effetti degli antidepressivi sulla gravidanza hanno mostrato risultati controversi e la maggior parte di questi farmaci resta relativamente sicura. Tuttavia, emergono preoccupazioni significative relative all'evidenza di un elevato rischio di parto pretermine, di difficoltà di adattamento neonatale e di malformazioni cardiache congenite (soprattutto da paroxetina).

TERAPIE ORMONALI

Il rationale di utilizzo delle terapie ormonali si basa sul fatto che in queste pazienti vi è un'alterata sensibilità alle fluttuazioni ormonali tipiche dell'età fertile. Estrogeni e progesterone sono steroidi neuroattivi che possono influenzare direttamente o indirettamente le funzioni del SNC. Un'eccessiva risposta alle fluttuazioni degli ormoni sessuali si riscontra in molte donne affette da disturbi dell'umore e questo rafforza l'ipotesi della presenza di una "finestra di vulnerabilità" nella vita riproduttiva. Tali terapie comprendono:

- **COC:** agiscono attraverso la soppressione dell'ovulazione e delle fluttuazioni ormonali e dimostrano effetti benefici per i sintomi sia affettivi sia soma-

tici; di prima scelta sono le associazioni contenenti drospirenone 3 mg/EE 20 mcg, di seconda scelta quelle contenenti altri progestinici; la riduzione dell'intervallo libero da farmaco (da 7 a 4 giorni o in somministrazione continua/estesa) è fondamentale per l'efficacia terapeutica;

- *estrogeni*: l'uso di estrogeni in associazione a progesterone non è supportato da evidenze di sufficiente qualità;
- *progestinici*: non si sono dimostrati efficaci e pertanto non sono raccomandati;
- *danazolo*: alla dose di 200 mg è stato proposto nella fase luteale per contrastare i sintomi mammari, ma nella pratica clinica è scarsamente utilizzato in quanto gravato da effetti collaterali di tipo virilizzanti;
- *agonisti del GnRH*: costituiscono l'ultima linea di trattamento delle forme più gravi e richiedono l'associazione di *add-back therapy* (HRT, tibolone) e monitoraggio della massa ossea con densitometria ossea (DEXA) dopo 6 mesi.

DIURETICI

Lo spironolattone, un antagonista del recettore dell'aldosterone, al dosaggio di 100 mg/die durante la fase luteale si è dimostrato in grado di ridurre i sintomi sia somatici sia affettivi, ma necessita di monitoraggio periodico per il rischio correlato di iperkaliemia.

TRATTAMENTI CHIRURGICI

Istero-annessiectomia bilaterale oppure ovariectomia bilaterale in donne non più desiderose di prole.

ALGORITMO PER IL MANAGEMENT DELLA SPM/DDFP

L'algoritmo per il management della SPM/DDFP prevede la corretta integrazione delle informazioni di carattere diagnostico e di tutte le opzioni di trattamento (farmacologiche e non). Mentre i ginecologi sono responsabili della diagnosi clinica iniziale (anamnesi, valutazione prospettica dei sintomi) e delle cure primarie, per le forme gravi e resistenti al trattamento è indicato un approccio multidisciplinare che includa nutrizionisti, psicologi e psichiatri, quest'ultimi indispensabili in presenza di DDFL o di varianti di SPM con comorbidità psichiatriche. Bisogna porre particolare attenzione al counselling nelle pazienti nel

post-partum e nella transizione perimenopausale, dal momento che sussiste un rischio più elevato di sviluppare depressione.

Le strategie di trattamento variano in relazione a intensità dei sintomi (lievi, moderati o gravi), desiderio riproduttivo, efficacia e comparsa di effetti collaterali (**Tab. 5**).

In caso di pazienti *naïve*, sintomatologia lieve o di breve durata o riluttanza all'assunzione di farmaci, la prima linea di intervento comprende un trial di 2-3 mesi con terapie come esercizio fisico, dieta (assunzione di carboidrati complessi durante la fase luteale tardiva), vitamina B6 (100 mg/die), calcio (1000-1200 mg/die), erbe medicinali (agnocasto, iperico, ginkgo biloba); è inoltre consigliata l'associazione di un ciclo di CBT che viene di solito effettuato in 12 sedute.

In caso di pazienti con sintomi moderati/gravi o con persistenza di sintomi dopo 2-3 mesi di terapie di prima linea, la seconda linea di trattamento comprende in relazione al desiderio riproduttivo, alla necessità di contraccezione e agli eventuali rischi correlati all'assunzione di molecole ormonali (per es., TVP):

- terapia contraccettiva ormonale combinata, preferendo le associazioni con drospirenone e un intervallo ridotto a 4 giorni o l'assunzione continua/intermittente;
- SSRI con assunzione iniziale del dosaggio terapeutico più basso; se la risposta risulta insufficiente dopo il primo ciclo di trattamento, può essere incrementato il dosaggio oppure cambiato il tipo di SSRI o lo schema di somministrazione.

Alle pazienti che iniziano la terapia con SSRI dovrebbe essere offerto un primo appuntamento per il follow-up dopo 1 settimana di trattamento, al fine di valutare l'aumento dell'ansia, mentre in quelle che cercano una gravidanza è indicato un attento counselling – il citalopram e la sertralina sono comunque i farmaci preferiti. In pazienti non responder o con effetti collaterali, i trattamenti successivi comprendono:

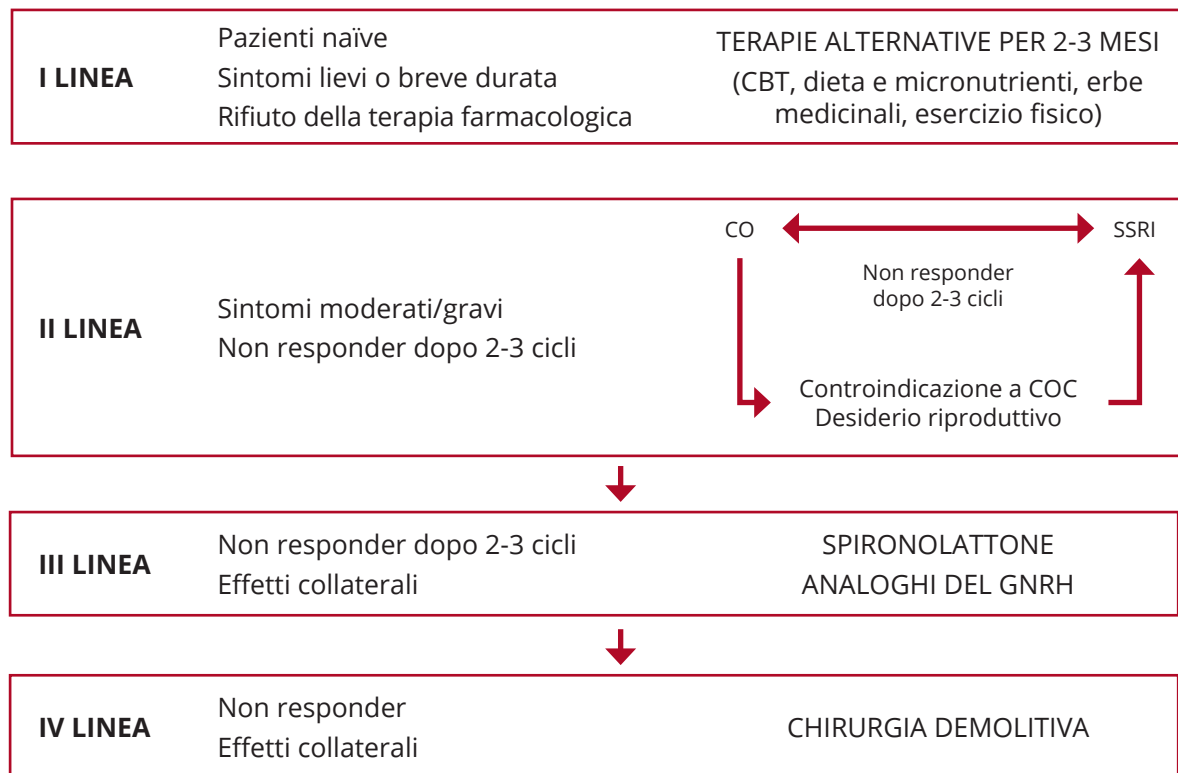
- spironolattone, con counselling specifico per l'uso di metodi contraccettivi di barriera e monitoraggio periodico del potassio sierico;
- analoghi del GnRH, 3,75 mg/mese per 3-6 mesi; il trattamento deve essere interrotto qualora si riscontri una riduzione significativa della densità minerale ossea.

La chirurgia con ovariectomia bilaterale con o senza isterectomia è l'ultima risorsa terapeutica e non deve essere presa in considerazione se non si è prima effettuato un ciclo di trattamento con analoghi del GnRH.

Tabella 4. Trattamenti per il management di SPM/DDFP con relativo livello di evidenza (LE)

	Principio attivo	Posologia	Schema di trattamento	LE
Micro-nutrienti	Calcio Vitamina B6 Magnesio	1000-1200 mg/die 50-100 mg/die 200-500 mg/die	Continuo per almeno 3 mesi	C
Erbe	Vite agnocasto Iperico Gingko biloba	20 mg/die 900 mg/die 120-160 mg/die	Continuo Continuo Fase luteale	C
SSRI	Sertralina Fluoxetina Escitalopram Paroxetina Citalopram	50-150 mg/die 10-20 mg/die 10-20 mg/die 12,5-25 mg/die 10-30 mg/die	Continuo, intermittente, semi- intermittente o sintomo-dipendente	A
Soppressori ovulazione	Contraccettivi orali combinati	l scelta: drospirenone 3 mg/EE 20 mcg	Intervallo libero da farmaco: 4 giorni o continua	B A
	Analoghi GnRH	3,75 mg/mese	Per 3-6 mesi	A
Diuretici	Spironolattone	100 mg/die	Fase luteale	C

Tabella 5. Algoritmo per il management di SPM/DDFP



CONCLUSIONI

La SPM è un disturbo molto comune tra le donne in età riproduttiva che il ginecologo è spesso chiamato a diagnosticare con una serie di domande mirate e l'uso di strumenti di monitoraggio della periodicità dei sintomi in relazione alle fasi del ciclo mestruale. I sintomi sono sia somatici sia affettivi e interferiscono con le attività della vita quotidiana. Talvolta, i disturbi della serie affettiva sono di intensità grave e configurano il DDFP, che richiede un approccio psichiatrico. Le strategie terapeutiche mirano sia alla soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio sia alla modulazione dei sistemi centrali di neurotrasmissione, oltre a comprendere strategie dietetiche, nutraceutiche e comportamentali.

RINGRAZIAMENTI

ITA-PMS (Associazione Nazionale Sindrome Premestruale e Disturbo Disforico Premestruale: presidente Paola Vallarino), che si adopera a supporto delle donne affette da PMS/PMDD e dei loro familiari (www.itapms.org).

BIBLIOGRAFIA CONSIGLIATA

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Women's Health Care: A Resource Manual. 4th ed. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2014:607-13.
2. Green LJ, O'Brien PMS, Panay N, Craig M on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of premenstrual syndrome. BJOG 2017;124:e73-e105.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
4. O'Brien PM, Bäckström T, Brown C, et al. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMD Montreal consensus. Arch Womens Ment Health 2011;14:13-21.
5. Studd J, Nappi RE. Reproductive depression. Gynecol Endocrinol 2012;28 Suppl 1:42-5.
6. Yonkers KA, Simoni MK. Premenstrual disorders. Am J Obstet Gynecol 2018;218:68-74.
7. Appleton SM. Premenstrual Syndrome: Evidence-based Evaluation and Treatment. Clin Obstet Gynecol 2018;61:52-61.
8. Reid RL, Soares CN. Premenstrual Dysphoric Disorder: Contemporary Diagnosis and Management. J Obstet Gynaecol Can 2017;40:215-23.
9. Stute P, Bodmer C, Ehlert U, et al. Interdisciplinary consensus on management of premenstrual disorders in Switzerland. Gynecol Endocrinol 2017;33:342-8.
10. Tiranini L, Martella S, Cucinella L, et al. Premenstrual syndrome. In: Obstetric and Gynecological Women's Health. Prevention and Safeguard, Springer International Publishing, 2020.