

Gestione delle perdite ematiche intermestruali

Lino Del Pup

UO Oncologia Ginecologica
Istituto Nazionale Tumori
Centro di Riferimento Oncologico
Aviano (PD)

Le perdite ematiche vaginali intermestruali sono una delle motivazioni più frequenti di consultazione da parte delle pazienti, fonte di spese sanitarie ingenti e di ricadute importanti sulla qualità della vita. Numerose possono essere le cause, ma prioritaria è l'esclusione di una gravidanza extrauterina e di neoplasie genitali. Anche la contraccezione ormonale può essere causa di spotting, con un'incidenza maggiore nelle fumatrici, pertanto la visita può essere un momento per motivare la donna alla cessazione del fumo

Le perdite ematiche vaginali intermestruali possono essere la spia del cancro endometriale, che è la neoplasia ginecologica più frequente e la cui incidenza è in aumento. La loro gestione clinica è complessa e prevede un coordinamento tra diverse figure professionali, quali il medico di medicina generale e il ginecologo.

Eziopatogenesi

Il rapporto non fisiologico tra estrogeni e progestinici endogeni può dare perdite intermestruali, come nei seguenti casi: anovulatorietà, policistici ovarici, cisti ovariche con attività endocrina, e le improvvise variazioni dei livelli ormonali endogeni si possono avere nello spotting ovulatorio para-fisiologico dovuto al picco preovulatorio degli estrogeni.

I contraccettivi orali (CO) combinati a basso o bassissimo dosaggio possono dare spotting, in modo particolare nei primi mesi di assunzione e soprattutto quando sono a bassissimo dosaggio, se l'assunzione non è regolare o se vi sono interazioni farmacologiche.

Anche la terapia ormonale sostitutiva può dare perdite non programmate particolarmente nei primi periodi di utilizzo e nelle donne con un'attività ovarica residua ancora presente e interferente. In corso di terapie ormonali il sanguinamento inatteso è sospetto soprattutto se compare dopo i primi mesi o se vi è un'improvvisa modificazione dei cicli.

Endometrite, cervicite e annessite rendono più fragili le mucose e/o potreb-

bero alterare la reattività endocrina endometriale, quindi è utile ricercare sempre la presenza di *Chlamydia*. L'ectopia, l'ectropion o adenosi vaginale possono predisporre alla flogosi e rendono l'esocervice più vulnerabile ai traumi coitali. Il coito può dare perdite ematiche in presenza di flogosi e/o ectopie, vasi sanguigni cervicali fragili, se vi è scarsa lubrificazione, mucosa atrofica o un coito intenso o protratto o frequente, traumi, incidenti, corpi estranei o anche in presenza di neoplasie.

I dispositivi intrauterini (IUD) alterano la fisiologia endometriale e possono favorire le endometriti.

Alcuni farmaci possono dare perdite intermestruali: antiaggreganti, anti-coagulanti, cortisonici depot e anti-blastici. Se la perdita ematica si verifica in corso d'uso di antiestrogeni, come il tamoxifene, va considerato il rischio aumentato di cancro endometriale dovuto a questo farmaco.

Polipi, miomi sottomucosi, adenomiosi e altre patologie benigne possono essere anche causa di perdite intermestruali. Ogni neoplasia genitale può causare perdite ematiche non proporzionali alla gravità del tumore e anche se questa è la causa più rara in età fertile è la prima che va esclusa, seguita dalla presenza di una gravidanza patologica misconosciuta.

Aborto, gravidanza ectopica e neoplasie del gestotrofoblasto possono essere all'origine delle perdite ematiche: il test di gravidanza va sempre eseguito, anche se si usa la contraccezione, dato che non è efficace al 100%.

Le malformazioni uterine possono dare alterazioni della vascolarizzazione, dell'emostasi e della fisiologia mestruale.

Prevenzione

I contraccettivi ormonali danno meno perdite intermestruali se si assumono regolarmente, si cura un'eventuale infezione subclinica da *Chlamydia* e se la donna non fuma (tabelle 1 e 2).

Le fumatrici in corso di contraccezione orale non solo hanno un'incidenza maggiore di perdite ematiche intermestruali, ma queste non tendono a ridursi con il protrarsi dell'uso rispetto a quanto accade alle non fumatrici.

Tenendo conto che il fumo è un forte fattore di rischio per il cancro della cervice e per numerose altre patologie, si potrebbero utilizzare, come "strategia psicologica", le perdite ematiche in corso di contraccezione come evidenza tangibile at-

Tabella 1

Rischio di perdite ematiche intermestruali in corso di contraccezione ormonale

Fattori di rischio	Rischio relativo
• Assunzione non regolare	1.6-6.4
• Infezione da <i>Chlamydia</i>	2-3
• Fumo	1.3-3

Tabella 2

Come gestire le perdite irregolari durante l'uso dei contraccettivi ormonali

Considerazioni	Suggerimenti per la gestione clinica
Lo spotting tende a ridursi spontaneamente, soprattutto entro i primi 3-6 mesi, poi il miglioramento tende al plateau	Informare ancora prima dell'assunzione, rassicurare e programmare una visita di controllo entro i primi 3 mesi di assunzione, ovvero prima che la paziente spaventata sospenda e si privi inutilmente di una contraccezione efficace e con benefici aggiuntivi. In alternativa, rendersi disponibili a consulenze brevi di informazione ulteriore o rassicurazione
La perdite ematiche sono molto allarmanti e fanno insorgere il timore di neoplasie. I contraccettivi ormonali riducono significativamente il rischio di cancro endometriale tanto più quanto più a lungo si usano	Fare un'accurata valutazione endometriale, preferibilmente con ecografia transvaginale, prima dell'assunzione, in modo da escludere una patologia endocavitaria latente (polipi, miomi sottomucosi, ecc). Informare della natura benigna delle perdite e dell'effetto protettivo del contraccettivo nei confronti dei tumori endometriali
L'assunzione non regolare aumenta la probabilità di spotting	Spiegare l'importanza dell'assunzione a orari regolari e intervalli regolari, particolarmente se si usano bassissimi dosaggi
Dipende solo limitatamente dal tipo di estroprogestinico (le differenze metodologiche tra gli studi non consentono di trarre conclusioni definitive)	Dire che non si può sapere con certezza a priori quale sarà il contraccettivo che non darà o darà meno perdite intermestruali in una determinata paziente
L'incidenza dello spotting è molto variabile, spesso imprevedibile e soggettiva	Se le perdite si manifestano e persistono dopo 3 cicli provare a modificare il contraccettivo, tenendo conto della peculiare e variabile risposta individuale

tuale della nocività del fumo, che fa più effetto di una possibile, ma ritenuta soggettivamente improbabile malattia futura. Se il ginecologo, inoltre, sottolinea la responsabilità del fumo nell'accentuare le perdite ematiche intermestruali e il loro impatto sulla qualità della vita, considerando anche i rapporti sessuali e le limitazioni alle attività sportive-ricreative, tali spiegazioni hanno un peso maggiore nella motivazione alla sospensione del fumo rispetto alla sola elencazione dei rischi. L'ideale comunque sarebbe fare un'accurata valutazione endometriale, preferibilmente con ecografia transvaginale, prima dell'assunzione, in modo da escludere una patologia endocavitaria latente (polipi, miomi sottomucosi, ecc). Questo non è possibile in tutti i casi, ma almeno quando vi sono sintomi come algie pelviche, dispareunia, perdite ematiche preesistenti all'uso del contraccettivo o postcoitali. Per rassicurare le pazienti si devono informare anticipatamente dei possibili sanguinamenti in corso di contraccezione ormonale, del fatto che si auto-risolvono e che sono innocui, avendo già escluso una patologia preesistente. Anzi, le pazienti devono

esplicitamente sapere che il rischio di cancro endometriale è efficacemente ridotto se usano la pillola e tanto più quanto a lungo proseguono.

Di seguito si riportano alcune informazioni utili e condivise.

■ Nei primi tre mesi di assunzione dei contraccettivi ormonali fino al 20% delle utilizzatrici presenta bleeding irregolari. In seguito, una volta che l'attività ovarica è efficacemente soppressa, le perdite sono meno frequenti.

■ Recentemente è stato reso disponibile un nuovo tipo di contraccettivo ormonale a base di estradiolo valerato e dienogest. Le caratteristiche farmacologiche dei componenti e l'innovativa distribuzione multifasica dei dosaggi durante il ciclo (in calo quello dell'estradiolo naturale e in crescita il nuovo tipo di progestinico antiandrogenico) lo rendono una valida ulteriore strategia per tentare di avere un migliore controllo del bleeding nelle utilizzatrici di pillola.

■ I contraccettivi a base di soli progestinici danno nei primi tre mesi alterazioni mestruali nel 33% dei casi e bleeding frequenti nel 10%. Successivamente il 30-40% delle pazienti presenta bleeding irregolari e il 10-15% sono amenorroiche. La spirale che

rilascia levonorgestrel causa spesso perdite irregolari nei primi 3-6 mesi.

■ La prevenzione delle perdite ematiche intermestruali legate all'uso dei contraccettivi ormonali è importante, perché anche se non sono effetti collaterali intrinsecamente pericolosi, lo divengono indirettamente, allorché inducono a sospendere l'uso senza provare almeno a trovare un rimedio. In questo modo la donna è esposta maggiormente al rischio di gravidanze indesiderate e interruzioni volontarie di gravidanza, con tutte le conseguenze psicologiche e fisiche, e si priva dei potenziali benefici extracontraccettivi (riduzione delle anemie, dolori mestruali, neoplasie ovariche ed endometriali, ecc).

■ Va sempre valutato se la donna utilizza farmaci che possono interferire con i contraccettivi.

■ Indagini diagnostiche

L'anamnesi è l'indagine preliminare più importante e va fatta in modo sistematico, ricercando ed escludendo tutte le cause precedentemente elencate. Il riscontro di una patologia non autorizza a escludere ulteriori eventuali cause, anche quelle meno

probabili come le perdite ematiche originarie dalle vie urinarie e ano-rettali o gravidanze misconosciute.

Ai fini medico-legali e del risparmio di spese sanitarie superflue è utile sapere che le linee guida 2009 del Royal College of Obstetricians and Gynecologists (www.rcog.org.uk) indicano come "good practice point" che le indagini diagnostiche possono non essere richieste se il sanguinamento anomalo accade in corso di contraccezione e se all'anamnesi non vi sono fattori di rischio per malattie sessualmente trasmesse, nessun sintomo suggestivo di patologie genitali e la paziente aderisce ai programmi di screening per il cervico-carcinoma. Durante l'anamnesi è importante applicare le regole del counselling psicologico, in quanto il riferire di avere perdite ematiche per molte pazienti equivale a lanciare un appello indiretto, che nasconde ansia o preoccupazioni, che non sono risolvibili solo escludendo le cause del bleeding.

A tal fine è utile non minimizzare, ma tentare di cogliere le emozioni della paziente e trasmettere con linguaggio non verbale attenzione e rassicurazione: cercare il contatto visivo, avere una mimica rilassata e un tono vocale che trasmette serenità (le crude parole "non si preoccupi" non sono altrettanto efficaci).

L'esame obiettivo ginecologico è importante, ma non sufficiente a individuare precocemente le cause più importanti. È maggiormente utile quando vi è dolore pelvico o dispareunia o

sospette flogosi pelviche. Il tampone vaginale per la ricerca di *Chlamydia* non va effettuato in tutti i casi, ma sicuramente nelle giovani donne, maggiormente a rischio di malattie sessualmente trasmesse, e quando non si riscontrano altre cause. Le categorie a rischio di infezione da *Chlamydia*, che è subclinica nel 85% dei casi, sono le minori di 25 anni, o le donne di qualunque età se in presenza di un nuovo partner o se hanno avuto più di un partner nell'ultimo anno.

L'esecuzione del Pap test è utile se questo non è stato eseguito di recente o con periodicità legata al rischio individuale o ai programmi di screening. L'ispezione vaginale con lo speculum è importante, meglio ancora se si usa il colposcopio, e vanno valutati anche i forni vaginali per rilevare eventuali sedi cervico-vaginali delle perdite. L'ecografia transvaginale è la necessaria continuazione e approfondimento dopo l'esame obiettivo e permette di rilevare o escludere la gran parte delle cause citate. Se vi sono aree anomale solo la biopsia permette di fare la diagnosi conclusiva.

Tra le metodiche diagnostiche nuove, la sonoisteroscopia (SIS) consiste nell'instillazione di un liquido all'interno dell'utero durante un'ecografia transvaginale per delineare meglio il profilo endocavitario. Questa metodica (meno fastidiosa, invasiva, rischiosa e costosa rispetto alla classica isteroscopia) permette una più accurata diagnosi precoce delle neoplasie endometriali. L'isteroscopia

con biopsia endometriale rimane però il gold standard della diagnostica endouterina.

Le indagini ematologiche possono essere utili, se sono state escluse patologie ginecologiche e la gravidanza. Gli esami specifici vanno individuati in base al caso specifico e i più utili possono essere: emocromo, PT, PTT, fibrinogeno, dosaggio fattore di Von Willebrand, dosaggio fattori della coagulazione (VIII, XI, ecc.) e test di funzionalità piastrinica (PFA) o tempo di emorragia.

■ Diagnosi differenziale

Di fronte a perdite intermestruali è necessario escludere anche le cause di sanguinamento meno frequenti che possono sfuggire alle comuni indagini o non essere sospettate. Si ribadisce l'importanza di non escludere la gravidanza solo su base statistica, dato che una gravidanza extrauterina misconosciuta è potenzialmente fatale. Tra le cause rare, da considerare se le indagini non sono dirimenti, vi sono le neoplasie vaginali o tubariche e le perdite ematiche di origine anorettale o urinaria.

■ Terapie mediche

Le terapie mediche sono maggiormente efficaci se rivolte a modificare una causa identificata. Se la paziente ha anomalie endocrino-ginecologiche, un contraccettivo ormonale può regolarizzare il ciclo.

Tabella 3

Tipi di spotting e relative terapie da proporre

Timing dello spotting	Possibili terapie	Razionale
In corso di contraccezione ormonale	Assunzione a intervalli regolari; rassicurazione; cambio CO; aumento dell'estrogeno	È un frequente effetto collaterale dei CO a bassissimo dosaggio estrogenico e a prevalente clima progestinico
Post-coitale	Antimicrobici, lurificanti vaginali, estrogeni vaginale, diatermocoagulazione dei vasi sanguinanti della portio; polipectomia	Eliminare la cervicite; diminuire il traumatismo coitale o aumentare la resistenza dell'epitelio; asportare l'eventuale polipo
Ovulatorio o a metà ciclo	Contraccettivi ormonali	Attenuare o abolire il picco periovulatorio degli estrogeni e la successiva emorragia da privazione
Premestruale	Progestinico in fase luteale, per esempio dal 16° al 25° del ciclo o CO	Tentare di stabilizzare l'endometrio

IN SINTESI

Inquadramento generale delle perdite ematiche intermestruali

Definizione	Perdite ematiche pre, post o intermestruali scarse (spotting o stillicidi ematici) o di entità maggiore tali da richiedere l'uso di assorbenti (<i>breakthrough bleeding</i>)
Eziopatogenesi	- Alterato rapporto tra estrogeni e progestinici - Rapide variazioni dei livelli ormonali - Uso di contraccettivi ormonali o di terapia sostitutiva - Endometrite e cervicite - Ectopia (fuoriuscita della mucosa endocervicale verso l'esocervice) - Traumi coitali - Dispositivi intrauterini - Farmaci antiaggreganti, anticoagulanti o interferenti con gli estroprogestinici, antiestrogeni (tamoxifene) - Patologie organiche benigne (polipi o fibromi uterini, adenomiosi) - Neoplasie genitali (endometrio, endo o esocervice) - Gravidanze patologiche misconosciute - Malformazioni uterine
Prevenzione	- Assunzione regolare dei contraccettivi ormonali - Scelta adeguata del contraccettivo ormonale - Sospensione del fumo - Ricerca e trattamento delle infezioni da <i>Chlamydia</i>
Diagnosi	- Anamnesi - Esame obiettivo ginecologico - Test di gravidanza - Tampone vaginale per ricerca <i>Chlamydia</i> - Pap test - Colposcopia con eventuale biopsia portio - Ecografia transvaginale ed eventuale sonoisteroscopia - Isteroscopia e biopsia endometriale - Indagini ematologiche
Diagnosi differenziale	- Gravidanza patologica misconosciuta - Carcinoma vaginale o tuberico - Perdite ematiche di origine anorettale o urinaria
Terapia medica	- Modificazione del contraccettivo ormonale - Aumento della dose o aggiunta di estrogeni - Terapia antimicrobica mirata
Terapia chirurgica	- Polipectomia - Miomectomia - Diatermocoagulazione della portio - Terapia delle lesioni preneoplastiche o delle neoplasie - Terapia delle malformazioni uterine
Aspetti psicologici e sessuali	- Timore di neoplasie e frustrazione per il protrarsi delle perdite - Disfunzioni sessuali secondarie - Flogosi genitali da alterazione dell'ecosistema vaginale
Rischi medico-legali	- Escludere sempre gravidanze extrauterine e neoplasie genitali - Entità e durata dello spotting non correlano con la gravità della causa

In alternativa si può provare con un progestinico usato in fase luteale (per esempio dal 16° al 25° giorno del ciclo). Se, viceversa, l'anomalia è insorta in corso di contracccezione, si applica o si sollecita la paziente a seguire ancora più scrupolosamente le indicazioni relative alle perdite intermestruali.

Può essere utile provare ad aumentare il dosaggio dell'etinilestradiolo fino ad un massimo di 35 mcg/die cambiando pillola, aggiungendo ulteriori estrogeni. Alcune donne risolvono cambiando il progestinico, ma non vi è accordo unanime su quello da preferire. Non vi sono evidenze sufficienti a raccomandare l'uso di pillole bifasiche o trifasiche rispetto alle monofasiche. Quando vi sono sanguinamenti in corso di contraccettivi intrauterini o impianti a solo progestinico, l'acido mefenamico alla dose di 500 mg 2-3 volte al giorno può ridurre la durata del bleeding, almeno nel breve termine. In alternativa, si può usare un estroprogestinico per circa 3 mesi in modo continuativo o con la pausa di una settimana dopo 3 settimane di assunzione.

In base al tipo di spotting, in *tabella 3* si elencano le possibili terapie e il loro razionale, considerando che la gestione è difficile e non vi sono terapie che danno garanzia assoluta di efficacia in tutti i casi.

Alcuni sanguinamenti intermestruali sono dovuti ad alterazioni dei complessi meccanismi locali endometriali di controllo del bleeding, come per esempio la disfunzione delle metalloproteinasi. Altre cause sono le differenze tra le diverse parti dell'endometrio nella sensibilità recettoriale, la fragilità istologica dell'endometrio e dei suoi vasi e anomalie dei fattori di crescita locali. Queste cause non sono rilevabili con le indagini suddette e non vi sono terapie di sicura efficacia.

■ Terapie chirurgiche

Il trattamento chirurgico è di pertinenza specialistica ed è rivolto alle cause cervicali, organiche, neoplastiche e malformative.

Tra le possibili opzioni si segnala: diatermocoagulazione della portio

(DTC portio), polipectomia, miomectomia, isterectomia, terapia delle malformazioni uterine.

Bibliografia a pagina seguente

BIBLIOGRAFIA

- Del Pup L. Anomalie mestruali e perdite ematiche vaginali. Grafiche Mazzucchelli, Settimo Milanese (MI) 2001.
- Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Effectiveness Unit. FSRH Guidance. Management of unscheduled Bleeding in Women Using Hormonal Contraception. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. London