

FIBROMATOSI UTERINA E PERIMENOPAUSA

Gian Benedetto Melis, Monica Piloni, Maria Francesca Marotto, Bruno Piras,
Marisa Orrù, Anna Maria Paoletti

Università Di Cagliari, Azienda Ospedaliero Universitaria Di Cagliari Clinica Ginecologica Ed Ostetrica

Indirizzo per corrispondenza: Prof. Gian Benedetto Melis

Università Di Cagliari, Azienda Ospedaliero Universitaria Di Cagliari Clinica Ginecologica Ed Ostetrica

Via Ospedale 46, 09124 Cagliari (CA) Italia

tel: +39 070652797; fax: +39 070668575; e-mail: gineca.annapaoletti@tiscali.it

ABSTRACT

Uterine leiomyoma is a frequent disease that in the perimenopausal period could worsen in relationship to relative hyperestrogenism of this period of the woman's life. The symptoms lead to surgical treatment or to medical treatment. Medical treatment is addressed to abolish the hormonal stimulus on myoma. Danazol by vaginal way and the intrauterine device (IUD) with levonorgestrel can improve the symptoms and reduce the menometrorrhagia that cause anemia and severe discomfort to woman's quality of life.

Key words: perimenopause; uterine leiomyoma; medical treatment

RIASSUNTO

I fibromi uterini sono una patologia frequente che in perimenopausa può subire un drastico peggioramento in relazione all'iperestrogenismo relativo che caratterizza questo periodo della vita riproduttiva femminile. In relazione alla sintomatologia, il fibroma uterino può essere trattato chirurgicamente o con trattamenti medici mirati a abolire la stimolazione ormonale. Tra i composti più usati ricordiamo il danazolo per via vaginale e i dispositivi intrauterini (IUD) medicati al levonorgestrel. Con questi trattamenti si ottiene un miglioramento dei sintomi e, soprattutto, delle metrorragie che causano anemizzazione e notevole disagio alla donna.

Parole chiave: perimenopausa; leiomioma uterino; trattamento medico

INTRODUZIONE

I fibromi sono una patologia benigna molto frequente che per gli approcci diagnostici e terapeutici grava molto sul piano sanitario, nonché sulla qualità di vita e sulla salute della donna. In una buona parte dei casi i fibromi sono silenti in chiave clinica e la loro scoperta è occasionale. Altre volte, la loro diagnosi segue all'insorgenza di sintomi da compressione del fibroma sugli organi adiacenti, al carattere menometrorragico del ciclo mestruale, o alla infertilità femminile (1).

Sono diversi i fattori di rischio coinvolti nella loro patogenesi. Sono una patologia dell'età riproduttiva perché la loro crescita è stimolata dagli ormoni ovarici. A conferma di ciò, il menarca precoce e la maggiore esposizione agli ormoni steroidei aumentano frequenza e severità di tale patologia (2), ma è importante anche la predisposizione razziale: nelle donne afro-americane tale patologia si manifesta più frequentemente rispetto alle donne caucasiche e asiatiche, suggerendo che la razza contribuisca alla sua etiopatogenesi (3). Tra la gravidanza e la fibromatosi esiste una correlazione inversa: maggiore la parità, minore il rischio; per contro, l'infertilità aumenta l'incidenza di tale patologia (4). Le donne obese sono più esposte, in virtù dell'iperestrogenismo. Il fumo di sigaretta è associato a diminuzione del rischio per aumentato metabolismo degli steroidi (5). Il ruolo esercitato dagli ormoni sessuali è importante non solo per capire l'etiopatogenesi, ma anche per studiare una strategia terapeutica atta a ripristinare il

benessere della donna e la sua salute. Il 17β estradiolo (E_2) e il progesterone (P_4) agiscono sulla cellula miometriale, ed entrambi gli steroidi inducono, attraverso differenti vie, la crescita e la proliferazione delle cellule non solo tramite attività diretta, ma anche attraverso la liberazione di citochine, fattori di crescita, enzimi della matrice extracellulare (6). L'espressione dei recettori per E_2 nel miometrio varia in funzione del ciclo mestruale: durante la fase follicolare predominano gli α rispetto ai β recettori e nei miomi l' E_2 promuove l'espressione dei recettori per il P_4 (7). Le isoforme recettoriali del P_4 sono superesprese nel mioma rispetto al miometrio normale. Anche il P_4 come l' E_2 aumenta l'espressione di diversi fattori di crescita tra cui Epidermal Growth Factor (EGF), Insulin Growth Factor 1 (IGF1) e IGF2, Transforming Growth Factor β (TGF β) e attivina: essi stimolano la proliferazione delle cellule miometriali e diminuiscono l'apoptosi per inibizione del gene p53 (8).

Per trattare di fibromi in perimenopausa, è utile ricordare che in questo periodo il progressivo esaurimento del patrimonio follicolare è causa di profonde modificazioni nella ciclicità ormonale sia delle gonadotropine ipofisarie che degli steroidi sessuali, con asincronia della secrezione di E_2 rispetto alla maturità ovarica e, soprattutto, riduzione o assente secrezione di P_4 (9). Un mioma silente fino all'epoca della premenopausa, trova in questo periodo, nell'iperestrogenismo relativo, un terreno fertile per un aumento della sua crescita e per la comparsa di sintomi ad esso correlati. Soprattutto i sanguinamenti uterini

anomali (Abnormal Uterine Bleeding, AUB) in aggiunta ai sintomi da compressione, sono causa di profondo malessere che diventa un vero e proprio pericolo per la salute della donna in quanto la perdita di sangue induce ad anemizzazione.

DIAGNOSI

L'esame ultrasonografico del fibroma si caratterizza per un aspetto disomogeneo con pattern variabile ipo-iperecogeno, in funzione della quantità della componente muscolare e connettivale, a margini netti ben distinti dal miometrio circostante. Talvolta, per fenomeni di colliquazione o di calcificazione, i miomi acquistano caratteri diversi, imponendo una diagnosi differenziale con altre patologie. Eseguita per via transvaginale, l'ecografia permette di mappare la posizione, il numero, la dimensione e la sede (sottosierosa, intramurale, sottomucosa), fornendo utili indizi per una corretta condotta terapeutica (10). L'esplorazione della cavità uterina con l'isteroscopia è determinante per la diagnosi e l'asportazione chirurgica del fibroma intracavitario e di quelli sottomucosi.

TERAPIA

I sintomi e l'entità di sviluppo del fibroma condizionano l'approccio terapeutico. Le dimensioni e i sintomi da compressione pelvica, con o senza anemizzazione per presenza di menometrorragia, indirizzano all'intervento chirurgico. Il trattamento medico è riservato ai casi in cui il mioma sia responsabile di irregolarità del ciclo mestruale. Il target della terapia medica è quello di abolire lo stimolo ormonale esercitato sul tessuto leiomatoso. La somministrazione di *contraccettivi* ormonali a basse dosi rispetto al placebo, come dimostrato da Friedman et al (11), non modifica le dimensioni del mioma, seppure il loro uso riduca la durata del bleeding mestruale (4.4 vs 5.8 giorni) con miglioramento del quadro ematologico e delle condizioni generali della donna (11). *L'analogo del GnRH (GnRHa)* inibisce la secrezione ormonale ovarica inducendo una menopausa iatrogena reversibile. L'azione del GnRHa si estrinseca anche nella modificazione di fattori angiogenetici ormono-dipendenti. La conseguente riduzione della perfusione del mioma induce ipoplasia delle cellule miometriali (12). Il trattamento con GnRHa riduce il volume dei miomi del 77% entro 3 mesi, con miglioramento della crasi ematica per il cessare delle menometrorragie. La sua efficacia, tuttavia, permane solo a breve termine (13). Giova sul benessere della donna il recupero dei valori di ematocrito ed è utile in situazioni critiche o in vista dell'intervento chirurgico come approccio neo-adiuvante. Gli effetti collaterali correlati all'uso del GnRHa sono rilevanti: al di là dei sintomi classici della menopausa, l'ipoestrogenismo è responsabile di aumentato rischio per osteoporosi e per tutte le gravi conseguenze dell'ipoestrogenismo a livello cerebrale e cardiovascolare (14). Anche la somministrazione continua di *progestinici*, trova una collocazione tra i trattamenti medici garantendo una diminuzione delle dimensioni del mioma (15). Gli *antagonisti del progesterone*, tra cui quello più studiato è il mifepristone, hanno dimostrato di ridurre il volume dell'utero (16, 17). Alla dose di 20 mg/die per 12 settimane, al trattamento con mifepristone segue una riduzione delle dimensioni e dei sintomi del fibroma. Tuttavia, in almeno 8% dei casi il trattamento è gravato da alterazioni della funzione epatica (18). I *SERMs* (Selective Estrogen Receptor Modulators) sono in grado di esercitare effetti selettivi sui tessuti dotati di recettori per gli E₂, verosimilmente tramite modificazioni della conformazione del recettore, con la formazione di un complesso farmaco-recettore per l'estrogeno capace di produrre

sequenze di DNA specifiche, distinte da quelle rappresentate dalla classica risposta all'estrogeno. Nonostante ciò, i risultati ottenuti con il più noto dei SERMs, il Raloxifene, non hanno dimostrato effetti positivi sul mioma (19). Il razionale della terapia con gli *inibitori dell'aromatasi*, capaci di bloccare la conversione degli androgeni in estrogeni, è quello di ridurre lo stimolo mitogeno sulle cellule del mioma. Si tratta, comunque, di un effetto positivo solo transitorio (20). Lo steroide sintetico, *danazolo*, ha effetti androgenici, progestinici e antiestrogenici: inibisce l'ovulazione, al suo uso segue una riduzione drastica dei livelli circolanti di E₂ e di P₄. Il danazolo attiva i recettori per gli androgeni con diminuzione di SHBG, e per il suo effetto progestinico e antiestrogenico induce un'atrofia endometriale. Gli svantaggi del danazolo sono riconducibili all'effetto androgenico causa di acne, aumento ponderale viscerale, irsutismo, alterazioni del profilo lipidico e glucidico, e all'effetto ipoestrogenico con vampate di calore, cefalea, sudorazione a cui non si associa rischio di osteoporosi per l'effetto androgenico. Tali effetti sistemici possono essere superati con una diversa via di somministrazione del farmaco. Nel 1997 Bullett et al (21) dopo somministrazione del P₄ marcato con H₃ (P₄H₃) nell'orletto vaginale di uteri perfusi in vitro, hanno calcolato su campioni biotipici endometriali la presenza delle stesse quantità del P₄H₃, dimostrando la migrazione dell'ormone a livello dell'utero (21). Questo importante principio, che è stato denominato first-uterine-pass, ha suggerito la via vaginale quale via di somministrazione del danazolo e di altri farmaci. La somministrazione vaginale del danazolo, sia ciclica che continua, permette che l'azione del composto si eserciti a livello endometriale e uterino. Il trattamento con danazolo per via vaginale, ha dimostrato di ridurre l'entità delle metrorragie e delle perdite intermestruali, e di aumentare la concentrazione di emoglobina e il benessere della donna. Nonostante ciò, il suo uso è penalizzato da una scarsa compliance (22). Recentemente, sono stati utilizzati anche dispositivi intrauterini (Intra Uterine Device, IUD) medicati con danazolo con i quali si aumenta l'aderenza al trattamento, non essendo necessaria una quotidiana somministrazione vaginale del farmaco (23). Validi alternative è lo IUD al levonorgestrel (LNG) (IUD/LNG) che rilascia giornalmente 20 µg di principio attivo; la sua efficacia è attribuita all'effetto del LNG che si concentra a livello endometriale e miometriale senza rilevanti concentrazioni nel circolo ematico (24). Gli studi multicentrici hanno dimostrato che lo IUD/LNG riduce il volume di miomi più che lo IUD al rame. Grigorieva et al (25) hanno quantizzato una significativa riduzione del volume dell'utero e dei miomi con riduzione delle perdite ematiche, aumento di livelli di emoglobina e di ferritina sin dal 3° mese dall'inserimento dello IUD/LNG (25).

CONCLUSIONI

Seppure la terapia medica sia il gold standard nel ridurre le dimensioni dei fibromi durante il periodo di trattamento, l'insorgenza di effetti collaterali a lungo termine può pregiudicarne la compliance. I trattamenti per via vaginale o gli IUDs garantiscono ottimi risultati grazie alla tollerabilità farmacologica. In casi selezionati, il trattamento medico personalizzato della fibromatosi uterina evita l'approccio chirurgico, offrendo per tollerabilità e sicurezza un miglioramento della qualità di vita delle donne.

Lavoro svolto con parziale supporto della Fondazione Benessere Donna Onlus.

BIBLIOGRAFIA

1. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect* 2003;111:1037-54.
2. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, et al. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:359-62.
3. Buttram VC. Uterine leiomyomata--aetiology, symptomatology and management. *Prog Clin Biol Res* 1986;225:275-96.
4. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998;70:432-9.
5. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, et al. Uterine myomas and smoking. Results from an Italian study. *J Reprod Med* 1996;41:316-20.
6. Brandon DD, Bethea CL, Strawn EY, et al. Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpressed in human uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:78-85.
7. Brandon DD, Erickson TE, Keenan EJ, et al. Estrogen receptor gene expression in human uterine leiomyomata. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1876-81.
8. Maruo T, Obara N, Wang J, et al. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum Reprod Update* 2004;10:207-20.
9. Santoro N, Isaac B, Neal-Perry G, et al. Impaired folliculogenesis and ovulation in older reproductive aged women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5502-9.
10. Bredella MA, Feldstein VA, Filly RA, et al. Measurement of endometrial thickness at US in multicenter drug trials: value of central quality assurance reading. *Radiology* 2000;217:516-20.
11. Friedman AJ, Thomas PP. Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal women with leiomyomas? *Obstet Gynecol* 1995;85:631-5.
12. Matta WH, Stabile I, Shaw RW, et al. Doppler assessment of uterine blood flow changes in patients with fibroids receiving the gonadotropin-releasing hormone agonist Buserelin. *Fertil Steril* 1988;49:1083-5.
13. Wang Y. Down-regulation of proliferation and up-regulation of apoptosis by gonadotropin-releasing hormone agonist in cultured uterine leiomyoma cells. *Eur J Endocrinol* 2002;146:447-56.
14. Paoletti AM, Serra GG, Cagnacci A, et al. Spontaneous reversibility of bone loss induced by gonadotropin-releasing hormone analog treatment. *Fertil Steril* 1996;65:707-10.
15. Tiltman AJ. The effect of progestins on the mitotic activity of uterine fibromyomas. *Int J Gynecol Pathol* 1985;4:89-96.
16. Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ, et al. Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogestone RU 486. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:513-7.
17. Murphy AA, Morales AJ, Kettel LM, et al. Regression of uterine leiomyomata to the antiprogestone RU486: dose-response effect. *Fertil Steril* 1995;64:187-90.
18. Eisinger SH, Meldrum S, Fiscella K, et al. Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2003;101:243-50.
19. Palomba S, Russo T, Orio F Jr, et al. Effectiveness of combined GnRH analogue plus raloxifene administration in the treatment of uterine leiomyomas: a prospective, randomized, single-blind, placebo-controlled clinical trial. *Hum Reprod* 2002; 17:3213-9.
20. Lingxia X, Taixiang W, Xiaoyan C. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:CD005287.
21. Bulletti C, de Ziegler D, Flamigni C, et al. Targeted drug delivery in gynaecology: the first uterine pass effect. *Hum Reprod* 1997;12:1073-9.
22. Guerriero S, Paoletti AM, Ajossa S, et al. Influence of vaginal danazol on uterine and brain perfusion during hormonal replacement therapy. *Menopause* 2001;8:424-8.
23. Igarashi J. Novel conservative medical therapy for uterine adenomyosis with a danazol-loaded intrauterine device. *Fertil Steril* 2000;74:412-3.
24. Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. *International Committee for Contraception Research (ICCR)*. *Fertil Steril* 1994;61:70-7.
25. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2003;79:1194-8.