

Novità editoriale

P.F. Tropea

## LA RESPONSABILITÀ PROFESSIONALE DEL GINECOLOGO TRA ETICA E DIRITTO

Prefazione di C. Sbiroli

Volume brossurato di 208 pagine  
F.to cm. 17x24 - € 30,00

per acquisti on line [www.gruppicic.com](http://www.gruppicic.com)



CIC Edizioni Internazionali



Bimestrale - ISSN 0391 - 8920

In caso di mancato recapito rinviare al C.P.O. di Terni per la restituzione al mittente previo pagamento resi.

Anno XXVIII - N. 6  
Dicembre 2006

# Ginecorama

BIMESTRALE DI ATTUALITÀ ED AGGIORNAMENTO DI OSTETRICIA, GINECOLOGIA  
E MEDICINA DELLA DONNA DIRETTO DA A.R. GENAZZANI

Da Kuala Lumpur a Taormina, passando per Pisa

Editoriale

## Il lato nero che solo lei conosceva...

A.R. GENAZZANI

Pisa

**N**ell'attesa della visita, seduta sul lettino, gli occhi esprimevano una incontenibile angoscia e la pelle era madida di sudore in quella giovane donna, professionista in via di affermazione, brillante nel suo mondo, ma con un'area oscura, un lato nero che solo lei conosceva... e certamente anche gli uomini che l'avevano amata e le erano stati accanto, ma che ad un certo momento si erano allontanati, o erano stati allontanati per quella impossibilità che la rendeva infelice di vivere in armonia e gioia un rapporto sessuale.

Aveva appena fatto un'ecografia, e l'ecografista, di grande capacità tecnica, aveva utilizzato una sonda vaginale... ed il dolore era stato terribile... come sempre... era terribile ogni volta che aveva provato...

Così l'ho incontrata e così le ho parlato: che bellissima occasione per cercare di tagliare quel grande nodo di Gordio che l'attanagliava e che non era tanto la sua persa verginità, ma la sua totale psicologica impenetrabilità, che rappresentava un ostacolo assoluto ad ogni forma di penetrazione per la violenta contrazione della muscolatura pelvica e l'iperalgia

della mucosa vulvo-vaginale.

Non era una visita come le altre, ma un dialogo, anzi, inizialmente, capito il quadro che avevo di fronte, un monologo, da parte mia, interrotto da brevi risposte, che pian piano le hanno dato fiducia e le hanno reso possibile esprime-

re la profonda sofferenza interiore di quel vaginismo che le aveva segnato tutta la vita, e di cui ancora non identificava bene la causa.

Sono del tutto convinto che questa richiesta di aiuto non deve essere trascurata e che invece occorre cercare di av-

viare un dialogo, quindi una diagnosi, e quindi una terapia. Ma per far questo, a quale cultura ciascuno di noi si deve attaccare, e quale formazione si è mai avuta?

Ho cercato dentro di me di ricordare la

segue a pag. 3

A Taormina dal 4 al 7 dicembre l'VIII Congresso SIGiTE

## Dalla transizione menopausale alla terza età della donna

V. GIAMBANCO

Palermo

**L**a longevità è un dono della scienza all'umanità ed una polpetta avvelenata per la politica.

La generazione che ha vissuto i tre quarti del XX secolo, dagli anni Venti in poi, ha visto triplicare il genere umano, da 2 a oltre 6 miliardi di persone che popolano il pianeta. La cosiddetta piramide

della popolazione, alla cui base stanno i nuovi nati ed all'apice i pochi sopravvissuti in età avanzata, non esiste più ed è stata sostituita da una figura sferica, in cui i due poli hanno consistenza simile. L'umanità non era mai cresciuta a simili ritmi.

Secondo la definizione accettata dalle Nazioni Unite, la popolazione anziana è

rappresentata da tutti coloro che hanno più di 65 anni di età. Con tale criterio la popolazione europea nel 2050 sarà costituita da anziani per oltre il 25%, mentre in Italia si toccherà il record mondiale del 35%. Allo stesso tempo, inoltre, la popolazione giovanile, al di sotto dei 15 anni, diminuirà drammaticamente: 16%

segue a pag. 5

Dep. Min. Sal. in data 23/06/04

**meclon<sup>®</sup> 1000**  
G01AF20 Metronidazolo, Clotrimazolo

- meclon 1000 soluzione vaginale
- meclon 1000 crema vaginale
- meclon ovuli

**Confezioni**

**ALFA WASSERMANN**

**Il lato nero che solo...**

segue da pag. 1

mia formazione in sessuologia, e sono tornato a quelle lunghe chiacchierate che avevamo con la Prof.ssa Jole Balduino Verde quando, in congedo sabbatico, frequentava negli anni '90 la Clinica Ostetrica di Modena di cui ero il Direttore. Avvenivano durante e dopo il pranzo nel ristorante Lauro: era il ristorante dei ferraristi, anzi, degli appassionati del mondo dell'auto... coppe, trofei, il caso di Gilles Villeneuve, e tante altre cose ci parlavano di un mondo fatto di tecnica e di emozioni. Ed in quell'ambien-

te, deliziati dalla cucina modenese, passavamo ogni settimana tre ore a discutere di sessuologia e lì ridiventavo l'allievo attento che seguiva la grande maestra... ed è lì che ho imparato a conoscere quegli sguardi sfuggenti, i timori per la visita ginecologica, le frasi non dette delle disillusioni vissute che sono proprie della donna che non sa, o non può, essere veramente donna.

Da quegli anni è cominciato un mio impegno a voler offrire anche a chi ha problemi in quel settore così importante, della vita di ciascuno di noi, che è la propria sessualità, una possibilità di dialogo ed un aiuto per cercare di trovare una soluzione che possa permettere il ri-

torno ad una normalità di vita tanto ambita quanto vista così lontana.

E da lì ho promosso, prima a Modena, ed ora a Pisa, un ambulatorio per la sessuologia, e mi sono impegnato ad introdurre lo studio nella formazione degli specialisti, e sempre a Pisa ho organizzato un Master di 2° livello in sessuologia clinica, aperto a medici, specialisti e psicologi che ci sta dando una grande soddisfazione.

La considerazione più importante è che dovremmo portare la Sessuologia nella laurea specialistica in Medicina e Chirurgia.

Com'è possibile che uno degli aspetti più importanti della relazione umana,

che può condizionare la vita individuale e di coppia, che è capace di modificare così profondamente il senso di autostima, e che è parte fondamentale di eventi cardine nella trasformazione e formazione dell'individuo quali l'adolescenza, la maturità riproduttiva, la gravidanza, la senescenza, non sia mai affrontato in maniera organica nella formazione del medico per le sue implicazioni eziologiche, patogenetiche e cliniche?

Tutto ciò dipende dalla difficoltà con cui nel nostro Paese si sono via via affrontati temi inerenti la Sessualità: dall'inesistente educazione sessuale della scuola media, inferiore e superiore, all'assoluta

segue a pag. 5

**Direttore scientifico**

Andrea Riccardo Genazzani

**Direttore editoriale e responsabile**

Andrea Salvati

**Segreteria di redazione**

Lorenza M. Saini

**Area Pubblicità**Patrizia Arcangioli, responsabile  
arcangioli@gruppcic.it**Area Marketing e Sviluppo**

Antonietta Garzonio, garzonio@gruppcic.it

**Grafica e impaginazione**

Grazia Mannoni

**CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI S.R.L.**

Direzione, Redazione, Amministrazione:

Corso Trieste, 42 - 00198 Roma

Tel. 06.8412673 - Fax 06.8412688

e-mail: info@gruppcic.it

www.gruppcic.com

**Area Nord Italia**

Via Matteotti, 52/a

21012 Cassano Magnago - Varese

Tel.: 0331282359 - Fax: 0331287489

**Traduzioni**

Giancarlo Urbinati

Reg. Tribunale di Roma n° 17561 del 20/2/1979

Composizione e stampa:

LITOGRAF srl - Industria Grafica Editoriale

Zona Ind. Pian di Porto - Todi (PG)

Una copia € 3,00. L'IVA condensata nel prezzo di vendita è assolta dall'Editore ai sensi dell'art. 74, primo comma, lett. c) D.P.R. 633/72 e D.M. 29-12-89. Abbonamento annuo € 15,00.

Finito di stampare nel mese di novembre 2006

Il periodico viene inviato ad un indirizzario di specialisti predisposto dall'Editore. Ai sensi del Decreto Legislativo 30/06/03 n. 196 (Art. 13) informiamo che l'Editore è il Titolare del trattamento e che i dati in nostro possesso sono oggetto di trattamenti informatici e manuali; sono altresì adottate, ai sensi dell'Art. 31, le misure di sicurezza previste dalla legge per garantirne la riservatezza. I dati sono gestiti internamente e non vengono mai ceduti a terzi, possono esclusivamente essere comunicati ai propri fornitori, ove impiegati per l'adempimento di obblighi contrattuali (ad es. le Poste Italiane). Informiamo, inoltre, del diritto in qualsiasi momento, ai sensi dell'Art. 7, di richiedere la conferma dell'esistenza dei dati trattati e richiederne la cancellazione, la trasformazione, l'aggiornamento ed opporsi al trattamento per finalità commerciali o di ricerca di mercato con comunicazione scritta.

Il contenuto degli articoli rispecchia esclusivamente l'esperienza degli Autori.

La pubblicazione dei testi e delle immagini pubblicitarie è subordinata all'approvazione della direzione del giornale ed in ogni caso non coinvolge la responsabilità dell'editore.

Ogni possibile sforzo è stato compiuto nel soddisfare i diritti di riproduzione. L'Editore è tuttavia disponibile per considerare eventuali richieste di aventi diritto.

© Copyright 2006



CIC Edizioni Internazionali

ASSOCIATO A:  
**A.N.E.S.**  
ASSOCIAZIONE NAZIONALE  
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA



CONFINDUSTRIA

**Longevi, sani e... sereni**

Hotel Sacher, la terrazza, in un inatteso caldo pomeriggio di Ottobre... una tazza fumante di tè, e soprattutto lei: la fetta di torta con il suo decoro di panna montata! Altro che colesterolo, statine e sistema cardio-vascolare... questa era l'ebbrezza della gratificazione... un sapore di cioccolata e marmellata di albicocche, con associato l'ineffabile profumo di un tè Oulong al gelsomino...

In una pausa del 1° Congresso Europeo di Medicina Anti-Invecchiamento a Vienna e, per strana coincidenza, una mostra all'Albertina sugli ultimi anni dell'arte di Picasso... e al Leopold Museum una sull'espressionismo tedesco... Omne trinum est perfectum... Sacher, Picasso, espressionisti...

Nell'arte di Picasso dell'ultimo periodo si sentiva la potenza dell'uomo inebriato dalla figura femminile, dal sesso della donna, e veniva fuori quella serie di meravigliose litografie con l'immagine di quell'uomo, il pittore, che osservava la modella, o, nascosto dietro un tendaggio, che guardava la coppia di amanti... Si sentiva nell'opera grafica e pittorica di quegli ultimi anni la sofferenza provata dal grande amante che, ferito da un intervento chirurgico, aveva visto svanire la sua potenza, ma non il desiderio, la nostalgia, la passione...

Solo conoscendo l'impatto che l'intervento alla prostata nei suoi anni '80, con una moglie, Jaqueline Roque, di 43 anni più giovane, ha potuto avere sull'artista e sull'uomo, si capisce come quell'arte sia stata la testimonianza tangibile di una sofferenza che proprio in un individuo come lui, vorace di sesso e di femminilità, lo aveva colpito in una parte così importante della sua personalità... che contrasto, l'espressionismo di Kirchner e degli altri che composero quel fantastico gruppo che, ini-

ziato anche con Kandinsky nel movimento del "cavaliere azzurro", si era poi realizzato con il "gruppo del ponte", definizione metaforica che indicava una via di passaggio da una sponda all'altra del significato dell'arte pittorica, la rappresentazione oggettiva a spiritualità essenziale del colore. Quel gruppo volle, attraverso il colore, testimoniare le emozioni, in cui l'artista, mediante i colori più forti e gli accostamenti più audaci, in una composizione centrata sull'individuo e sulle sue emozioni, volutamente annullava ogni prospettiva, e proponeva come grido di rivolta quell'arte che Hitler chiamò degenerata e distrusse, ma in cui si sentono profondamente vivere le testimonianze dell'esistenza dell'individuo e dell'importanza che per lui ha quella percezione di vita in cui passione, contemplazione, sesso, delusione, speranza, si confondono in un insieme di colori volti a bloccare l'istante, l'attimo in cui l'opera viene eseguita.

Con questo in testa andavo all'Hofburg a seguire le sessioni di questo straordinario congresso, che parlava, dopo tutto, di me, del tempo che passava, dell'invecchiamento, di cosa fare per cercare di rallentare l'inarrestabile fiume che è l'evoluzione della vita umana da una forma ad un'altra, e soprattutto la perdita progressiva di possibilità e potenzialità dei vari organi e apparati...

Ma ecco, che proprio lì, l'ho trovato... Sì, ho ritrovato il mio Brunello di Montalcino, con il suo resveratrolo e tutta un'altra serie di fenoli ed altre sostanze con un effetto di protezione anti-invecchiamento che forse proprio nell'inventore del vino, in Noè, avevano dimostrato con i suoi novecento anni, l'effetto migliore!

È straordinario, attraverso le sessioni, vedere come, in effetti, gli alimenti e le bevande rappresentano la più grande fonte di farmaci per l'uomo. Nel Paese

della wiener schnitzel e del goulasch, venivano decantate le prodigiose virtù della dieta mediterranea, i licopeni del pomodoro... i licopeni del pomodoro!!! che neanche sapevo esistessero, e che si rivelano un portento per la nostra qualità di vita...

Credo dovremmo dedicarci di più a vedere cosa mangiamo, e soprattutto come lo mangiamo, e rivedere l'importanza dello slow food... scegliere gli alimenti con cura, gustare le bevande ed, in particolare, un buon bicchiere di vino rosso, per vivere meglio e forse di più...

In questo convegno, indipendentemente da tante relazioni su farmaci, ormoni, attività fisica, veniva fuori che sono soprattutto le scelte che si fanno all'inizio della nostra vita di giovani adulti che sono importanti per permetterci di diventare degli individui longevi con il piacere ancora di gustare la vita. La qualità e la quantità dell'alimentazione sono importanti, ma soprattutto la scelta di cibi e del modo di cucinarli, preservandone non solo le caratteristiche organolettiche, ma soprattutto i microcomponenti, che sono fondamentali per i loro effetti anti-ossidanti e protettivi del sistema nervoso centrale, del sistema cardio-circolatorio e del sistema gastro-intestinale.

Mi ha colpito osservare che l'inventore della restrizione calorica, che si proponeva di vedersi allungata la vita a 100 o 120 anni, dopo 15 anni di privazioni e digiuno è morto a 72 anni...

Ho pensato allora che forse era stata proprio una buona decisione quella della torta Sacher, con la sua panna così fresca e dolcissima, ed il cioccolato... il cioccolato... che è sempre stato il prozac della mia vita...

Comunque, pensandovi, vi saluto caramente da Vienna. (A.R. Genazzani) ●

## Dalla transizione menopausale...

segue da pag. 1

in Europa e 13% in Italia, a fronte della media globale del 37% calcolata nel 1975. In altri termini ciò significa che nel 1975, nel mondo, vi erano oltre 6 bambini per ciascun vecchio, mentre nel 2050 ve ne sarà solo 1,4, ma in Europa saremo allo 0,6% ed in Italia allo 0,3%, vale a dire che vi saranno tre vecchi per ogni bambino. Si tratta di un fenomeno sociale senza precedenti, specie se si considera che l'aumento dell'aspettativa di vita non è riferito solo alla nascita, ma è presente in tutte le fasce di età, anche in quella degli ottuagenari, tanto è vero che il numero dei centenari cresce dell'8% ogni anno.

Era inevitabile che una simile esplosione creasse grossi problemi ai politici, incerti sul da farsi per garantire a tutti un futuro che non sia di semplice sopravvivenza. Anche la comunità scientifica, d'altronde, si mostra in qualche modo sconcertata dalla entità del fenomeno e dalle molteplici implicazioni: una per tutte, il declino della fertilità femminile nel mondo occidentale. Un esempio tipico di questa condizione lo forniscono Italia e Spagna la cui *fertility rate* è diminuita nell'ultima decade dello scorso secolo fino all'attuale 1,3, a fronte del 2,0 della Tunisia e del 3,0 della Libia.



V. Giambanco

La ben nota differenza di genere nell'aspettativa di vita, inoltre, con 6-7 anni di vantaggio per le donne, colloca il problema dell'invecchiamento della popolazione prevalentemente sul versante femminile, in un intreccio non sempre dipanabile tra componenti mediche, sociali ed ambientali. Certo è che nei Paesi ad elevato sviluppo economico, ma non solo, un terzo della vita delle donne si svolge dopo la menopausa, al riparo dall'impegno riprodut-

tivo che caratterizza la fase fertile dell'esistenza femminile. Nella stesura del programma del Congresso nazionale della Società Italiana di Ginecologia della Terza Età (SIGiTE) è sembrato quindi opportuno inserire un confronto multietnico, riferito comunque all'area mediterranea, tra soggetti coinvolti nell'attenzione a questa fase corposa e ricca di prospettive della vita delle donne, incluso anche un approfondimento sul ruolo della comunicazione, sempre essenziale in medicina, ma con maggiore evidenza quando gli influssi sulla salute derivano anche dal contesto in cui si vive.

Del resto già nel titolo di questo VIII Congresso SIGiTE - "Dalla transizione menopausale alla terza età" - era adombrato il concetto di "percorso", di segmentazione della vita femminile in fasi che precedono e seguono il periodo fertile, cronologicamente centrale pur nel diminuito significato di metafora dell'esistenza stessa della donna. Nessuna cesura è naturalmente concepibile tra le fasi del vivere e quindi la visione del passaggio da una all'altra fase si colloca, per l'appunto, in un percorso, osservato e protetto con attenzione olistica, non settorializzata.

Il Ginecologo, medico della donna, deve insomma sempre trovarsi dinanzi ad una donna con i suoi problemi della post-fertilità, piuttosto che alla osteoporosi, alla ipercolesterolemia, ai disturbi cognitivi e a quant'altro. Ciò non toglie d'altronde che sia necessaria l'articolazione dei problemi potenziali, perché li si possa affrontare con i dovuti criteri di obiettività ed evidenza.

La struttura di un Congresso tiene necessariamente conto di tale sistematicità, proiettata negli argomenti selezionati dal Comitato scientifico. Nel nostro caso: uroginecologia, stile di vita, sistema cardiovascolare ed alterazioni metaboliche, osso, terapie alternative, neuroendocrinologia, economia e risorse, rischio oncologico tra terapia ed invecchiamento.

In ciascuna di queste sessioni saranno coinvolti i maggiori esperti nazionali, ma spazio adeguato è stato riservato anche alle comunicazioni, indispensabile palestra per i più giovani, ma anche fonte di freschezza e novità nella ricerca.

Vale la pena di puntare l'attenzione su qualche elemento meno consueto: la sessione su "Economia e risorse", per esempio. Nel territorio della post-menopausa si sommano problemi specifici e quelli più generali, già citati, relativi all'invecchiamento della popolazione. Al centro di tali problemi dovrebbe trovarsi la qualità di vita degli anziani, ma vi si attesta inevitabilmente la compatibilità economica. Il Comitato scientifico del Congresso SIGiTE ha voluto inserire una riflessione su questo tema, mettendo a confronto economisti, medici, amministratori e politici.

I Centri per la Menopausa, ovunque allodati, rappresentano infatti un valido esempio di integrazione territorio-ospedale, elemento portante di qualsiasi tentativo di razionalizzazione della spesa sanitaria. Perché dunque non proporli a modello, aprendosi anche ai suggerimenti provenienti da altre angolazioni? Altro pilastro della medicina è la comunicazione medico-paziente: scoperta dell'acqua calda, dirà qualcuno! Il primato della tecnologia, la frammentazione del sapere medico in super (o sub?) specialità hanno invece da tempo incrinato l'umanesimo medico, sottraendo agli assistiti un presidio di riconosciuta efficacia. Il Congresso SIGiTE non si farà sfuggire questo aspetto del rapporto olistico, affrontando con esperti il tema della comunicazione, contestualmente a quelli economici: una comunicazione più efficace non si tradurrà, alla fine, anche in un miglior uso delle risorse?

Medici e cittadini dovrebbero rendersi conto che le regole, dettate da osservazioni obiettive ed indipendenti, non sono gabbie per la propria libertà di scelta, ma garanzia di efficacia e protezione dagli effetti indesiderati di qualsiasi procedura o trattamento. Solo la corretta ed ampia comunicazione può sperare di ottenere simile risultato.

Abbiamo sin qui parlato di programmi scientifici, omettendo di ricordare che il Congresso si terrà a Taormina, dal 5 al 7 dicembre 2006, e l'inaugurazione a Messina il 4 dicembre pomeriggio, nel prestigioso Teatro Vittorio Emanuele. Non sono elementi da trascurare. La rinomanza di Taormina come luogo turistico di primo ordine ha dimensioni planetarie, il fascino del mare ai piedi e dell'Etna in capo si intuisce ancor prima di subirlo. Forse per questo non sembrava il caso di sottolinearlo. Messina al contrario, negli ultimi anni, è assunta a notorietà più per polemiche varie che per le sue peculiarità, che sono tante ed importanti: dal profilo paesaggistico di città dello stretto ai monti che la circondano, i verdi Peloritani, dalle bellezze artistiche che custodisce alle cruciali reminiscenze storiche (vi si adunò la flotta cristiana prima della battaglia di Lepanto), dalle tradizioni marinare (pesca del pescespada), alla specifica sapida gastronomia.

Inaugurare il Congresso a Messina è quindi una ghiotta opportunità per visitare questa interessante città e farsene un'autonoma, sono sicuro positiva, opinione.

L'attrattiva dei luoghi comprende anche la fondata speranza di godere, in pieno inverno, di giornate luminose e serene, come sa riservare il dicembre siciliano. Se questa è una speranza, la carica di ospitalità ed amicizia che ha mosso e muove gli organizzatori è una certezza: ci auguriamo che in tanti ne fruiscono appieno.

## Il lato nero che solo...

segue da pag. 3

mancanza dello studio della Sessuologia nella Facoltà di Medicina. Sono diversi aspetti dello stesso fenomeno.

Le basi sono nell'impostazione millenaria a considerare la sessualità più come peccato che come dono del Signore. Dovremmo rileggere a voce alta il Canto dei Cantici, per poter percepire ancora come l'amore terreno sia segno della grazia, come desiderio e passione nel rispetto l'uno dell'altro siano tangibili dimostrazioni di quella gioia che vi è nel vivere questa nostra giornata quale espressione dell'infinito dono della vita di cui la sessualità e la riproduzione sono parte fondamentale.

Credo perciò che sia un diritto, prima di tutto del medico, di poter conoscere e di poter sapere che cosa è la Sessuologia, per decidere se vorrà anche ascoltare chi ha problemi in quel settore, se non altro per orientarlo in una giusta scelta di un terapeuta o anche solo per fargli con poche parole timori e dubbi che possono condizionare la vita e le relazioni del suo paziente.

E cosa dire dello specialista, del ginecologo, che è comunque per eccellenza il medico della donna, e, per consequenzialità, il medico della coppia? Credo che il ginecologo dovrebbe essere formato in questo settore nella parte di valutazione clinica e di diagnosi, offrendo-

gli la possibilità di intervenire in casi semplici e che lui ritenga comunque idonei data la sua formazione personale, lasciando le scelte per le terapie, specie se psico-terapie o terapie relazionali, a terapisti esperti che abbiano compiuto un iter di formazione che anch'esso dovrà essere sotto il controllo di chi ha la responsabilità, nel nostro Paese, della formazione: l'Università.

Se questo potrà essere possibile avremo una grande opportunità per aiutare chi soffre di questi problemi, e non avverrà più che il ginecologo, anche se esperto, ma frettoloso, introduca la sonda in quella vagina che non è mai esistita come tale, perché non era mai stata vissuta come tale.

Chiudendo queste note non posso tacervi che la prossima volta, di ritorno dalle torri Petronas a Kuala Lumpur, vi racconterò non dei pirati della Malesia che con Salgari allietarono la mia adolescenza, ma della FIGO... che differenza!... per non tacere poi che, da Kuala Lumpur, passando per Pisa dove si terrà il 6° Workshop... sorvolerò le nevi dell'Etna per raggiungere Taormina ed il Congresso SIGiTE dove finalmente vedremo cadere tutte le falsità che si erano dette sulla terapia ormonale in menopausa.

Un organo che svela la salute dell'organismo

## Cute e ormoni

F. RICCHIERI, A.D. GENAZZANI, C. LANZONI, C. STRUCCHI, V.M. JASONNI  
Modena

### INTRODUZIONE

La cute rappresenta un organo strutturalmente molto complesso che riflette la salute dell'organismo. La cute ricopre l'intera superficie corporea e si continua in corrispondenza degli orifici delle cavità, che si aprono all'esterno con le mucose. Agisce da barriera protettiva nei confronti dell'ambiente esterno; infatti si oppone al passaggio di microrganismi, assorbe e blocca le radiazioni, impedisce la perdita di acqua, contribuisce alla regolazione della temperatura corporea, svolge un importante ruolo immunologico e contiene una fitta rete nervosa che gli conferisce la funzione di organo di relazione. La cute è costituita da due strati principali: uno più superficiale di tipo epiteliale denominato *epidermide* e uno sottostante di origine connettivale detto *derma*. Al di sotto di questo strato, più in profondità, si trova il *tessuto connettivo sottocutaneo* ricco di grasso, che giunge fino alle fasce che coprono i muscoli e le ossa.

Nel derma e nel sottocutaneo sono contenuti gli *annessi cutanei*, quali peli, unghie, ghiandole sebacee e sudoripare, che completano la struttura e la funzione della cute. L'omeostasi cutanea risente degli effetti sia di agenti esterni, come l'esposizione all'ambiente, sia di agenti interni, quali la rapida rigenerazione dei fibroblasti del derma, supportata da una valida rete capillare (1) e le importanti influenze ormonali da parte degli steroidi sessuali.

### EFFETTI CUTANEI DEGLI STEROIDI SESSUALI

Gli ormoni sessuali steroidei sono coinvolti nella regolazione dello sviluppo e delle funzioni della cute così come nella patogenesi di alcune affezioni cutanee. Sia gli estrogeni che gli androgeni sono funzionalmente implicati nel controllo fisiologico della cute e dello sviluppo pilifero, dato che questi organi hanno recettori per ciascuno degli ormoni sessuali (2). I recettori per gli androgeni (AR) sono localizzati in molti cheratinociti dell'epidermide e nei fibroblasti del derma; mentre nelle ghiandole sebacee gli AR sono solo nelle cellule basali. Nei follicoli dei capelli l'espressione dell'AR è limitata alle cellu-

le delle papille dermiche, mentre nelle ghiandole sudoripare eccrine solo poche cellule li esprimono.

Per quanto riguarda gli estrogeni, i due tipi di recettore, l'alfa e il beta, sono stati identificati in molti tessuti bersaglio non classici. L'ER $\beta$  è il più importante recettore per gli estrogeni espresso nella cute umana (3), in particolare nell'epidermide, nei vasi sanguigni e nei fibroblasti del derma. Nel follicolo pilifero, l'ER $\beta$  è espresso nella guaina esterna della radice, nella matrice epiteliale e nelle cellule delle papille dermiche e del bulbo, mentre l'ER $\alpha$  e l'AR sono espressi solo nelle cellule delle papille dermiche. Nelle ghiandole sebacee l'ER $\beta$  invece è espresso sia nei sebociti basali che in quelli parzialmente differenziati, al pari degli ER $\alpha$ , mentre gli AR sono espressi nei sebociti basali e nei sebociti alla prima differenziazione. Non esistono differenze nell'espressione dei recettori per gli estrogeni nella cute degli uomini e delle donne. L'ampia distribuzione dei recettori ER $\beta$  nella cute umana suggerisce che gli estrogeni hanno un importante ruolo nel mantenimento della cute e nella regolazione dell'unità pilosebacea e indica l'importanza dell'azione estrogenica in tessuti bersaglio non classici. Gli estrogeni agiscono sull'epidermide provocando un aumento di spessore, stimolando le sintesi proteiche e la replicazione cellulare. I recettori per gli estrogeni, presenti in concentrazioni relativamente basse negli strati basali della cute, sono distribuiti in modo variabile a seconda dei vari distretti cutanei: è maggiore la loro densità a livello della cute del volto ed è minore a livello di quella del torace e delle cosce. Sono presenti anche a livello dermico nei fibroblasti, nei follicoli piliferi ed a livello delle ghiandole sebacee (4). Estrogeni e progesterone hanno un'azione modulante sugli effetti degli androgeni nel compartimento cutaneo: infatti i primi deprimono l'attività della 5 $\alpha$ -reduttasi, mentre il secondo compete con gli ormoni di tipo maschile per il legame di questo enzima. Gli estrogeni, inoltre, regolano negativamente l'attività androgenica con un meccanismo sistemico, innalzando le

concentrazioni di SHBG. La loro carenza è quindi causa dell'aumento dell'attività androgenica periferica con ipertricosi, seborrea e talvolta caduta o rallentamento della crescita dei capelli.

L'assetto ormonale ed in particolare gli steroidi sessuali influenzano anche organi di estrema importanza quale l'occhio; infatti estrogeni ed androgeni agiscono a livello degli epitelii della superficie oculare, quali la cornea e la congiuntiva, e delle ghiandole del Meibomio in ambedue i sessi (5).

In postmenopausa la carenza estrogenica si associa e potenzia gli effetti del-

è emerso che la patologia dell'occhio secco inizierebbe quando le concentrazioni di androgeni scendono sotto il livello necessario a supportare la funzione secernente ed a mantenere un ambiente antinfiammatorio. Inoltre la carenza di androgeni altera la funzione delle ghiandole di Meibomio modificando la produzione di molecole lipidiche del film lacrimale e rendendo instabile il film stesso (9).

Anche gli androgeni controllano molteplici funzioni della cute, quali la crescita delle ghiandole sebacee e la loro differenziazione, la crescita pilifera, l'o-

meostasi di barriera dell'epidermide e la guarigione delle ferite (10). L'unità pilosebacea, cioè la struttura cutanea che contiene la ghiandola sebacea e il follicolo pilifero, è forse il bersaglio più sensibile agli androgeni. Uno stimolo alla produzione sebacea è infatti uno dei segni clinici dell'andrenarca durante la maturazione puberale, in quanto gli androgeni stimolano sia la produzione dell'epitelio ghiandolare che la sintesi intracellulare di lipidi. Anche il tipo e la disposizione della peluria sono in parte ormonodipendenti: prima della pubertà predomina una peluria sottile non pigmentata (vello), che durante la maturazione sessuale si trasforma, soprattutto nelle regioni pubiche ed ascellari, in pelo terminale. Questa trasformazione è correlata alla presenza di androgeni circolanti e alle potenzialità dei follicoli piliferi; infatti quelli collocati a livello di sopracciglia, ciglia e cuoio



capelluto non richiedono in genere l'azione degli androgeni per la loro crescita. Dopo la pubertà, il pelo terminale va incontro ad un fisiologico ciclo di crescita ed involuzione, controllato da più fattori sia endocrini, sia sistemici che locali. L'*anagen* è la fase di crescita in cui si verifica anche la pigmentazione della componente midollare; segue poi una fase di transizione, o *catagen*, durante la quale il bulbo muore distalmente allontanandosi dalle papille del derma e diventando inattivo e successivamente una fase di riposo, o *telogen*, che termina quando il pelo cade e ricomincia la

capelluto non richiedono in genere l'azione degli androgeni per la loro crescita.

Dopo la pubertà, il pelo terminale va incontro ad un fisiologico ciclo di crescita ed involuzione, controllato da più fattori sia endocrini, sia sistemici che locali. L'*anagen* è la fase di crescita in cui si verifica anche la pigmentazione della componente midollare; segue poi una fase di transizione, o *catagen*, durante la quale il bulbo muore distalmente allontanandosi dalle papille del derma e diventando inattivo e successivamente una fase di riposo, o *telogen*, che termina quando il pelo cade e ricomincia la



CIC Edizioni Internazionali

# Il cancro della mammella

L'arte e la scienza della diagnosi precoce mediante mammografia

László Tabár  
Tibor Tot  
Peter B. Dean

Edizione italiana a cura di  
A. FRIGERIO



1632 illustrazioni

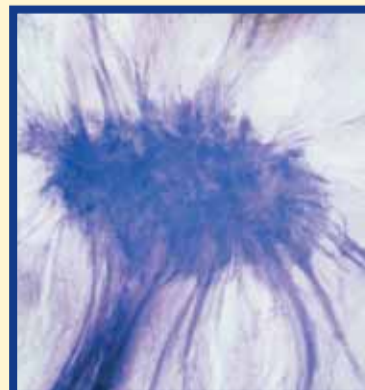
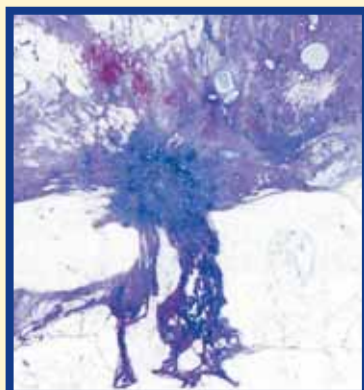
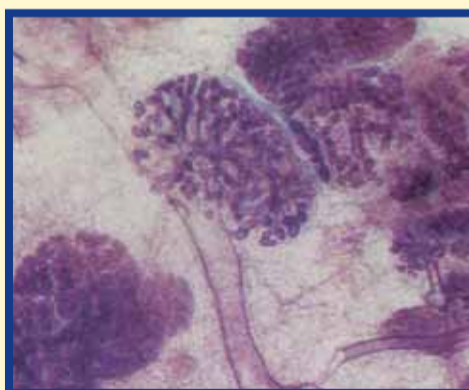
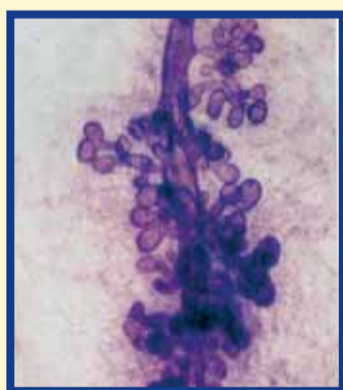
Volume cartonato

f.to cm 22x30

pagg. 488

€ 150,00

Le strane somiglianze della natura...



## Cute e ormoni

segue da pag. 8

crescita da parte del follicolo pilifero. La durata della fase di anagen è anch'essa dipendente sia dai livelli androgenici che dalla sensibilità delle singole sedi. Ad esempio, a livello del cuoio capelluto l'anagen dura 3 anni, sul volto circa 4 mesi.

Tra le manifestazioni cutanee date dai disturbi iperandrogenetici abbiamo: la seborrea, l'acne, l'ipertricosi, l'irsutismo e l'alopecia androgenetica (11).

La seborrea è l'iperattività delle ghiandole sebacee dovuta ad un'accelerazione nell'attività mitotica dell'epitelio ghiandolare ed a un incremento nella sintesi intracellulare di lipidi. L'acne è invece una malattia infiammatoria dei follicoli pilo-sebacei, localizzata soprattutto al volto e al tronco, causata principalmente dall'ostruzione follicolare da parte di eccessive quantità di sebo e dalla desquamazione delle cellule epiteliali; questo porta alla formazione di microcomedoni che evolvono a comedoni. In questi siti la proliferazione del *Propionibacterium acnes* porta alla formazione delle manifestazioni infiammatorie.

Nei quadri di iperandrogenismo, con alti livelli circolanti di A e T, le principali manifestazioni sono l'irsutismo, l'ipertricosi e, nelle forme più gravi, la virilizzazione. L'irsutismo è un'abnorme crescita dei peli nelle aree del corpo in cui normalmente la donna è glabra e cioè al volto, lungo la linea alba, al torace, all'areola mammaria, alle regioni lombari e sacrali (valutabile attraverso lo score di Ferrmann e Gallway). All'irsutismo è spesso associato anche un quadro di acne e talvolta, nelle forme più importanti, compaiono anche segni di mascolinizzazione come l'ipertrofia clitoridea, l'alopecia temporale, l'ipertrofia delle masse muscolari, l'ipotrofia delle ghiandole mammarie, modificazioni dei depositi adiposi in senso maschile (riduzione a livello gluteo-femorale ed aumento a livello toraco-addominale) e abbassamento del timbro della voce. In questi casi si parla di virilizzazione. L'ipertricosi, invece, comporta soltanto l'aumento della peluria non sessuale in sedi in cui fisiologicamente può essere presente.

Nella donna gli androgeni derivano principalmente dalle ovaie (12), dalle ghiandole surrenaliche e dai tessuti periferici, tra cui la pelle, dove gli androgeni circolanti di origine gonado-surrenalica, come l'androstenedione (A) ed il DHEA, a più debole attività androgenica, sono metabolizzati in composti più attivi. La sintesi ovarica degli androgeni (T e A) avviene a livello della teca interna e nello stroma in modo LH dipendente, mentre a livello surrenalico la sintesi androgenica (soprattutto di DHEA e di DHEAS) avviene nella zona reticolare, sotto il controllo dell'ACTH. A livello cutaneo il DHEA e l'A vengono convertiti in T e DHT (13); quest'ultimo si for-

ma a livello periferico per azione della 5 $\alpha$ -reduttasi ed è il vero responsabile delle manifestazioni androgeniche. Una parte del DHT circola nel plasma legato alla SHBG, mentre una quota minore è captata dai recettori specifici intracellulari e ridotta in situ a 3  $\alpha$ -androstenediolo e 3  $\beta$ -androstenediolo (3  $\alpha$  e  $\beta$  diolo) che rappresentano il parametro più espressivo dell'attività periferica degli androgeni a livello recettoriale.

Come ben noto, l'azione degli steroidi in genere è legata alla percentuale o quota libera dello steroide stesso circolante nel torrente circolatorio. La frazione legata è inattiva, almeno fino a che non viene disgiunta dalle proteine vettrici; la più importante tra queste è l'SHBG, una globulina che lega in modo specifico T e DHT. È metabolizzata dal fegato e risente dell'influenza di diversi fattori; infatti gli estrogeni e l'ipertiroidismo aumentano l'SHBG, mentre gli androgeni, l'insulina e i corticosteroidi la riducono. Ne consegue che la produzione di SHBG è ormone dipendente.

Diverse situazioni possono essere alla base di un eccesso di androgeni e quindi di effetti cutanei sia in epoca adolescenziale che in età fertile. L'irsutismo, ad esempio, può avere origine ovarica, surrenalica, mista od idiopatica.

Tra le cause di iperandrogenismo surrenalico abbiamo le sindromi adrenogenitali congenite da difetto enzimatico totale o parziale della 21-idrossilasi, della 11-idrossilasi e della 3 $\beta$ -OHdeidrogenasi o forme acquisite da adenomi o adenocarcinomi androgeni secernenti con o senza ipercortisolismo.

La forma più frequente di sindrome adrenogenitale late-onset da deficit enzimatico parziale è quella della 21-idrossilasi, mentre le altre forme sono molto più rare. Le ragazze con deficit della 21-idrossilasi manifesto, in epoca prepuberale presentano menarca in ritardo, statura definitiva al di sotto del potenziale genetico, importanti segni di

virilizzazione e tendono a sviluppare insulinoresistenza. In epoca prepubere la diagnosi è precoce grazie alla rapida insorgenza dei segni di mascolinizzazione. Causa di irsutismo di origine surrenalica acquisito sono invece i tumori surrenalici androgeno secernenti; in genere i carcinomi non producono T, mentre gli adenomi a cellule simili all'ilo ovarico ne producono molto. Le neoplasie surrenaliche producono più spesso cortisolo e talvolta estrogeni.

Segni di irsutismo sono rintracciabili anche nella sindrome di Cushing, quadro caratterizzato da un'eccessiva produzione di glicocorticoidi che può essere data dall'aumentata attività dell'asse CRF-ACTH-surrene per un'iperplasia surrenalica bilaterale, o dalla presenza di un adenoma o di un adenocarcinoma surrenalico, o dalla produzione di ACTH ectopico in sindromi paraneoplastiche. I segni clinici classici di questa sindrome in età pediatrica ed adolescenziale sono il ritardo di crescita, l'incremento di peso con tendenza ad una distribuzione del grasso in sede toraco-addominale, da cuscinetti a livello sopraclavicolare e nelle regioni dorsali del collo, dalla sottigliezza della cute con la comparsa di strie cutanee, dall'astenia a livello muscolare prossimale. L'ipertricosi è presente soprattutto a livello della faccia e spesso ha le caratteristiche del vello diffuso, piuttosto che quelle della peluria terminale: sono frequenti l'ipertensione, l'intolleranza ai carboidrati e le modificazioni elettrolitiche (ipo e iperpotassemia).

Tra le cause di irsutismo ad eziologia ovarica bisogna invece ricordare la sindrome dell'ovaio policistico, i tumori ovarici androgeno-secernenti, l'ipertecosi stromale, il luteoma della gravidanza e l'iperplasia luteinica.

La PCOS è la forma di iperandrogenismo da causa ovarica più frequente (14). È una sindrome complessa, con manife-

stazioni cliniche differenti che vanno dall'irsutismo moderato al grave, dalle alterazioni del ciclo mestruale all'amenorrea, che si riscontra frequentemente in adolescenti con acne severa o con irsutismo di varia entità, soprattutto se ad insorgenza perimenarcale.

Nella PCOS sono in genere presenti modificazioni istologiche dell'ovaio con ispessimento dell'albuginea e presenza di numerosi follicoli in vari stadi maturativi. Dal punto di vista ormonale è caratterizzata da una eccessiva secrezione di A e T per un'eccessivo stimolo sulle cellule della teca da parte dell'LH; infatti spesso la secrezione dell'LH risulta aumentata mentre quella dell'FSH è normale, con incremento del rapporto LH/FSH.

Nella PCOS non sono presenti segni di virilizzazione, questi ultimi possono invece presentarsi nella ipertecosi stromale, una situazione clinica rara nelle adolescenti e più frequente nelle donne adulte iperinsulinemiche, in cui si riscontra una storia di lunghi periodi di oligomenorrea ed amenorrea secondaria, con segni progressivi di iperandrogenismo. Il quadro deriva dalla differenziazione delle cellule stromali ovariche in cellule luteinizzate testosterone secernenti. Si riscontra più spesso in soggetti con insulinoresistenza di grado elevato, come nel diabete di Kahn di tipo A, in cui si ha una modificazione del numero e dell'attività dei recettori insulinici geneticamente trasmessa che condiziona la presenza di un diabete precoce, di ipertricosi nell'infanzia e talvolta di clitoridomegalia.

Altra causa ovarica di iperandrogenismo sono i tumori ovarici androgeno-secernenti quali i tumori a cellule del Sertoli-Leydig, quelli a cellule ilari, i tumori a cellule lipoidee, più raramente tumori a cellule della granulosa-teca e l'iperplasia dello stroma ovarico che si può associare a cistoadenomi, cistoadenocarcinomi o ad altre neoplasie. In questi casi è la rapida progressione dei sintomi da quelli di defemminizzazione (ridotto volume del seno, perdita delle forme corporee tipicamente femminili) ai segnali di eccesso di androgeni, in continuo aggravamento, a far porre il sospetto diagnostico.

Esistono anche forme di iperandrogenismo misto dove l'ipersecrezione di T e A prende origine contemporaneamente dalle ovaie e dal surrene; infatti in molti casi di irsutismo di origine ovarica si osservano anche concentrazioni elevate di DHEAS plasmatico. Inoltre esistono anche frequenti associazioni tra l'iperplasia surrenalica e PCOS.

Da ricordare infine l'iperandrogenismo idiopatico, detto anche familiare o costituzionale che interessa soggetti con funzione ovarica e surrenalica apparentemente normale. È infatti un disordine del metabolismo surrenalico periferico,

segue a pag. 11

## Ultim'ora

## Ginecologia: a Roma il Congresso Mondiale 2012

*Il congresso del 2012 della FIGO, la Federazione internazionale di ginecologia e ostetricia, si terrà a Roma. La decisione è stata presa a Kuala Lumpur, in Malesia, durante il congresso mondiale della Società scientifica, alla presenza di oltre 8 mila delegati provenienti da tutto il mondo. La candidatura di Roma era stata*

*avanzata dai responsabili della Società italiana di ginecologia e ostetricia (SIGO) e ha battuto nettamente le altre candidate: Svezia, Spagna, Inghilterra. È la prima volta che la Federazione mondiale accetta di tenere il proprio congresso nel nostro Paese, un riconoscimento forte alla validità della nostra scuola ginecologica.*

## Cute e ormoni

segue da pag. 10

legato ad un' aumentata attività della 5 $\alpha$ -reduttasi.

### L'INVECCHIAMENTO BIOLOGICO DELLA CUTE: TERAPIE PER RALLENTARLO E RUOLO DELLA HRT

L'invecchiamento cutaneo è un processo risultante dalla combinazione di diversi fattori: genetici, ambientali e ormonali (malattie tiroidee, menopausa, andropausa); in genere viene distinto in un invecchiamento intrinseco (*true aging*) ed in uno estrinseco o fotoindotto (*photoaging*). Il *photoaging* deriva dall'azione cumulativa dell'esposizione ai raggi ultravioletti ed è caratterizzato clinicamente dalla accentuazione delle linee cutanee dello strato corneo, da rughe, discromie, cute giallastra e xerotica con aspetto ad acciottolato, discheratosi e perdita di tono dei tessuti. L'invecchiamento cutaneo intrinseco si osserva in genere nelle aree cutanee non fotoesposte ed è caratterizzato da pallore e secchezza cutanea, per la riduzione della componente vascolare e di quella ghiandola, da atrofia cutanea e da lassità tissutale per appiattimento della giunzione dermoepidermica e per la riduzione delle fibre elastiche. Inoltre sono presenti anche modificazioni funzionali quali l'alterata termoregolazione, la riduzione della funzione di barriera dello strato corneo, il calo della secrezione sudoripara e sebacea e della sintesi di vitamina D3 ed una maggiore fragilità agli insulti meccanici.

Con la cessazione della funzione ovarica l'invecchiamento cutaneo sembra essere accelerato. Infatti circa il 30% del collagene è perso nei primi 5 anni dopo la menopausa (15) e in più durante questa fase della vita della donna compaiono diverse manifestazioni cutanee causate proprio dal deficit estrogenico quali l'iperidrosi, il flushing per l'instabilità vasomotoria, l'assottigliamento cutaneo, l'aumento della rugosità e la riduzione dell'idratazione e dell'elasticità cutanea. È accertato che le modificazioni ormonali che si verificano in menopausa sono almeno in parte responsabili del pallore, dell'atonia cutanea, dell'atrofia e della secchezza della cute e delle mucose genitali che accelerano il processo di invecchiamento e procurano ulteriore disagio alla donna.

La riduzione degli steroidi sessuali induce una profonda riduzione delle funzioni cutanee ormono dipendenti di cheratinociti, cellule di Langerhans, melanociti, ghiandole sebacee, oltre che a comportare un importante calo nella sintesi del collagene e dell'acido ialuronico (16).

Normalmente l'aspetto della cute è condizionato dalla quantità di collagene che ne è l'impalcatura portante, mentre la sua distensibilità è legata ad una proteina chiamata elastina. Gli estrogeni sono fondamentali per mantenere una corretta produzione di collagene ed acido ialuronico. Infatti sia i recettori per gli estrogeni che quelli per gli androgeni sono stati identificati sui fibroblasti dermici e sui cheratinociti dell'epidermide e il 17 $\beta$ estradiolo naturale e il suo stereoisomero 17 $\alpha$ estradiolo sono in grado di stimolare la produzione di aree connettivali riparatorie in zone fotoesposte. L'ipoestrogenismo menopausale induce delle modificazioni nel contenuto cutaneo di collagene, che risulta ridotto, inoltre altera anche la concentrazione di glicosaminoglicani e la quota di acqua (17). Di conseguenza i cambiamenti di questi composti portano ad alterazioni funzionali compatibili con l'invecchiamento. Ne risulta una perdita di elasticità, una minore idratazione e quindi maggiore lassità e rugosità che comportano una maggiore delicatezza e suscettibilità ad irritazioni, arrossamenti ed a reazioni allergiche, specie da contatto.

L'ipoestrogenismo comporta una riduzione dello strato corneo, e quindi della funzione di barriera, con maggiori danni da parte di fattori esterni, quali sole, fumo (riduce la circolazione di sangue e quindi l'apporto di ossigeno), abiti troppo stretti e l'insorgenza di frequenti dermatosi, spesso ad eziologia ignota, quali il lichen scleroatrofico, l'ipercheratosi palmoplantare e, talvolta, complicazioni secondarie alla stessa terapia ormonale sostitutiva quali melasma, *acantosis nigricans* e comparsa di spider nevi multipli (18). Gli annessi cutanei, ed in particolare il capello, sono molto influenzati dall'ambiente ormonale; infatti gli alti livelli estrogenici in gravidanza ne stimolano la crescita, mentre la caduta di questi livelli, nel postpartum e in menopausa, ne causa una notevole perdita con l'insorgenza a volte di alopecia frontale fibrosica. Inoltre con la menopausa, la riduzione degli estrogeni si associa ad un modesto iperandrogenismo relativo che ulteriormente aggrava l'alopecia oltre che favorire lo sviluppo di peluria ed acne. In una certa percentuale di donne invece si possono osservare segni opposti come diradamento dei peli pubici, indice di una produzione molto ridotta di questi androgeni (specie quelli surrenalici) o di una ridotta sensibilità dei follicoli piliferi a questi ormoni residui.

Un altro effetto sulla cute dell'avanzare dell'età è rappresentato dalla comparsa delle rughe facciali. Questo fenomeno, a cui le donne sono molto sensibili, è legato al processo di invecchiamento che determina un aumento delle concentrazioni intracellulari di li-

silidrossiprolina trasferasi, l'enzima responsabile della lisi del collagene, con diminuzione del contenuto di collagene e di glicosaminoglicani nel tessuto connettivo e conseguente rigidità cutanea e perdita di elasticità; ne consegue un progressivo aumento dell'estensibilità associato ad una perdita di elasticità, in particolar modo a carico della cute del viso, con secchezza, atrofia e approfondirsi delle rughe facciali.

L'invecchiamento si associa invece, paradossalmente, ad un miglioramento della qualità della guarigione delle ferite. La cicatrizzazione nella donna in postmenopausa determina cicatrici piatte e pallide rispetto a quelle di donne in età fertile più pigmentate, più spesse ed estroflesse. Lo stato di ipoestrogenismo della postmenopausa conduce alla neutralizzazione del TGF- $\beta$ 1 (*transforming growth factor*) prodotto dai fibroblasti del derma, con migliore guarigione delle ferite. Questi risultati suggeriscono che la somministrazione di antagonisti degli estrogeni, come il tamoxifene, potrebbero prevenire la persistenza di cicatrici più evidenti (19).

Per quanto riguarda la terapia estrogenica sostitutiva si è visto che è in grado di aumentare lo spessore dell'epidermide favorendo la proliferazione cellulare e di ripristinare la struttura delle papille dermo-epidermiche, generalmente dopo almeno tre mesi di trattamento (16,17,20). Nel derma aumenta la vascolarizzazione e diminuisce la degradazione del collagene e la frammentazione delle fibre di elastina, con il conseguente aumento dello spessore totale della cute. L'HRT ripristina, inoltre, la corretta disposizione delle fibre ed aumenta il volume e l'attività metabolica dei melanociti. La somministrazione di estrogeni coniugati equini per almeno 12 mesi induce l'aumento del 33% dello spessore del derma e dell'11,5% dello spessore totale della cute, questo perché con l'HRT aumenta il collagene di tipo III, e le fibre elastiche diventano più numerose e si orientano in maniera corretta. Aumenta inoltre la quantità di acido ialuronico con incremento del turgore cutaneo per il legame con le molecole di acqua ed, infine, si accelera il turnover dell'idrossiprolina (21). Tutti questi fenomeni spiegano l'incremento dello spessore cutaneo dopo assunzione dell'HRT che quindi non si giustificerebbe con l'aumento del contenuto in collagene (19).

L'effetto terapeutico non è funzione della quantità del farmaco utilizzato, ma si è visto che è più spiccato nei distretti cutanei in cui è maggiore l'alterazione del collagene e cessa appena raggiunto un assetto vicino a quello dell'età fertile. L'HRT in genere è efficace anche nel controllare i sintomi

cutanei di iperandrogenismo, infatti previene la caduta dei capelli e riduce la secrezione delle ghiandole sebacee, senza modificare l'attività delle ghiandole sudoripare (18).

Ovviamente la somministrazione di estrogeni modifica parzialmente le caratteristiche della cute delle donne in postmenopausa, in particolare agisce sulla secchezza e sull'atrofia cutanea (22), quindi la terapia estrogenica sostitutiva, favorendo la ritenzione cutanea di acqua e migliorandone l'elasticità e la tonicità, assume un ruolo fondamentale nella prevenzione dell'invecchiamento cutaneo. Sono invece discordanti le opinioni sugli effetti che l'HRT produce sulla superficie oculare e sulla sintomatologia dell'occhio secco. In generale nelle pazienti in terapia con l'HRT la sintomatologia di discomfort oculare appare ridotta (23) rispetto alle pazienti non in trattamento, con una migliore secrezione lacrimale (24). Questo perché l'HRT ripristina la tipica morfologia dell'epitelio congiuntivale, aumentando la densità delle cellule mucipare congiuntivali che sono quelle responsabili della secrezione mucosa del film. La reale efficacia della terapia ormonale nell'alleviare i sintomi e nel migliorare il quadro clinico di questa patologia oculare rimane però ancora in discussione, in bilico tra l'effetto positivo e l'effetto promotore della patologia stessa.

Altre terapie per limitare le perdite di acido ialuronico, collagene ed elastina, sono state proposte per prevenire e/o rallentare l'invecchiamento cutaneo. Possono essere utilizzati peeling chimici ad azione superficiale, quali l'acido glicolico e l'acido salicilico, o agenti a media profondità quali resorcina e acido ticloroacetico.

Altri prodotti per il peeling chimico sono antiossidanti per via topica o sistemica come vit E, vit C, acido lipico e formulazioni topiche a base di alfa-idrossiacidi e alfa-chetoacidi (acido glicolico e acido piruvico) e a base di acido retinico.

L'acido retinico, un derivato naturale della vitamina A, solitamente assunta con l'alimentazione, ha un ruolo molto importante nella prevenzione dell'invecchiamento cutaneo. Infatti va ricordato che il fenomeno del *photoaging* cutaneo è legato soprattutto all'esposizione ai raggi ultravioletti (UV-B). Queste radiazioni determinano l'up-regulation delle metallo-proteasi della matrice, enzimi che a loro volta attivano la sintesi di collagenasi e gelatinasi in grado di degradare il collagene cutaneo. Una singola esposizione ai raggi UV determina una riduzione dell'espressione del collagene di tipo I e tipo III entro 24 ore. I retinoidi sono in grado di inibire l'induzione delle MM-

segue a pag. 12

## Cute e ormoni

segue da pag. 11

Ps e quindi la sintesi degli enzimi degradanti il collagene, inoltre il pretrattamento della cute con acido trans-retinoico riduce il blocco della sintesi del procollagene UV indotto (25).

La somministrazione topica di retinoina, per almeno 6 mesi, causa parziale riduzione delle alterazioni microscopiche, con miglioramento dell'ipercheratosi epidermica, aumento dello strato granuloso, perdita dell'atopia cellulare, riduzione della pigmentazione dello strato basale con distribuzione più uniforme dei melanosomi; nel derma induce il deposito di glicosaminoglicani e fibre collagene, con parallelo miglioramento clinico della tessitura e della lassità cutanea, della rugosità e delle discromie (18).

Sull'invecchiamento cutaneo agiscono anche i radicali liberi (26), composti che determinano flogosi, danno del DNA, lesioni alle membrane cellulari, e che portano all'attivazione delle MMPs sia direttamente che attraverso l'espressione dei geni ERK e JNK (27). L'uso degli antiossidanti nella prevenzione del photaging e del calo di collagene, elastina e acido ia-

luronico può essere di aiuto. Infatti numerosi studi supportano l'uso di green tea (28), vitamina C, vitamina E, coenzima Q10, luteinina, licopene e genisteina per prevenire l'invecchiamento della pelle. Gli antiossidanti possono essere applicati topicamente oppure possono essere assunti per via orale (29).

Si è osservato che anche i fitoestrogeni, sostanze naturali non steroidee contenute nelle piante, sono in grado di riattivare la sintesi di collagene sottocutaneo con acquisizione di lucentezza, elasticità e rinvigorimento dell'apparato cutaneo (29), agendo forse attraverso un effetto di modulazione selettiva sui recettori per gli estrogeni.

Non è da sottovalutare infine la possibilità di sfruttare le note proprietà di alcuni fitoterapici per via topica o sistemica. Ad esempio l'azione antiradicalica di Ginkgo Biloba, Allium Sativum, Olea Europeae; l'azione cicatrizzante della Calendula Officinalis o l'azione flebotrofica della Centella Asiatica, della Vitis Vinifera e dell'Ipocastano (29).

## BIBLIOGRAFIA

1. Arienzo R, Arienzo M. Cute e menopausa. Menopausa e terza età: up to date. Critical Medicine Publishing Editore 2004; 359-366.
2. Thornton MJ, Taylor AH, Mulligan K, Azzawi F, Lyon CC, O'Driscoll J, Messenger AG. The distribution of estrogen receptor beta is distinct to that of estrogen receptor alpha, and the androgen receptor in human skin and pilosebaceous unit. J Invest Dermatol Symp Proc 2003; 8(1): 100-3.
3. Thornton MJ, Taylor AH, Mulligan K, Alazzawi F, Lyon CC, O'Driscoll J, Messenger AG. Oestrogen receptor beta is the predominant oestrogen receptor in human scalp skin. Exp-Dermatol 2003; 12(2): 181-90.
4. Hodgins MB, Spike RC, Mackie RM, MacLean AB. An immunohistochemical study of androgen, oestrogen and progesterone receptors in the vulva and vagina. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105(2):216-22.
5. Vecsei PV, Kircher K, Kaminski S, et al. Immunohistochemical detection of estrogen and progesteron receptor in hu-

man cornea. Maturitas 2000; 36: 169-72.

6. Kramer P, Lubkin V, Potter W, et al. Cytoclin changes in conjunctival smears from menstruating females. Ophthalmology 1990; 97:303-7.

7. Sullivan DA, Block J, Pena DJ. Influence of androgens and pituitary profile and secretory activity of the lachrymal gland. Acta Ophthalmol 1996; 74: 421-35.

8. Azzarolo AM, Wood RL, Mircheff AK, et al. Androgen influence on lachrymal gland apoptosis, necrosis and lymphocytic infiltration. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999; 40: 592-602.

9. Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. J Clin Endocrinol Metabol 2000; 85: 4874-82.

10. Zouboulis CC, Degitz K. Androgen action on human skin, from basic research to clinical significance. Exp-Dermatol 2004; 13 Suppl 4: 5-10.

11. Abraham GE. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 1974; 39: 340.

12. Flamigni C, Collins WP, Kouplapnis EN et al. Androgen metabolism in human skin. J Clin Endocrinol Metab 1971, 32:

segue a pag. 14



## Riassunto delle caratteristiche del prodotto

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:** ANTROLIN 0.3% + 1.5% crema rettale. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** 100 g di crema contengono: Principi attivi: Nifedipina, 0,3 g, Lidocaina cloridrato, 1,5 g. Per gli eccipienti vedere 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA:** crema rettale. **4. INFORMAZIONI CLINICHE.** 4.1 Indicazioni terapeutiche: trattamento della ragade anale e proctalgie in genere associate ad ipertono sfinterico anale. 4.2 Dose, modo e tempo di somministrazione: per applicazioni endorettali e perianali. Applicare la crema 2 volte al giorno per almeno tre settimane (vedere la Sezione 6.6). 4.3 Controindicazioni: Ipersensibilità ai principi attivi ed in particolare verso la lidocaina (e gli altri anestetici locali ad analoga struttura di tipo amidico) o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Gravidanza, accertata o presunta, ed allattamento (vedere la Sezione 4.6). Gravi stati ipotensivi e di insufficienza topica del medicinale in dosi eccessive e/o per prolungati periodi di tempo può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione e reazioni locali di iperemia e sanguinamento, che scompaiono alla sospensione del trattamento. Nel corso della sperimentazione clinica non sono stati riportati effetti indesiderati conseguenti ad un possibile assorbimento sistemico del farmaco. ANTROLIN crema rettale deve comunque essere usato con estrema cautela nei pazienti che abbiano mucose gravemente danneggiate e flogosi nella regione da trattare, in quanto, in tali situazioni si potrebbe verificare un eccessivo assorbimento dei principi attivi. Il medicinale, inoltre, deve essere impiegato con cautela nei pazienti diabetici o in quelli con grave insufficienza epatica e/o renale. Il trattamento con ANTROLIN crema rettale deve essere effettuato sotto controllo del medico nei pazienti molto anziani, come pure in quelli di età inferiore ai 18 anni e nei pazienti in trattamento con farmaci Beta-bloccanti o antiipertensivi. Si consiglia di controllare la pressione arteriosa all'inizio e periodicamente durante il trattamento. In caso di insuccesso della terapia (assenza di miglioramento o peggioramento della sintomatologia), è necessario sospendere il trattamento e consultare il Medico per altri provvedimenti. Attenzione: ANTROLIN crema rettale contiene metile p-idrossibenzoato sodico e propile p-idrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche, anche ritardate. Inoltre, ANTROLIN crema rettale contiene glicole propilenico e alcool cetostearyllico che possono causare reazioni locali della cute (ad esempio dermatite da contatto). **TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.** 4.5 Interazioni con altri medicinali: per la presenza della nifedipina, l'effetto di farmaci antiipertensivi potrebbe essere potenziato dall'uso di ANTROLIN crema rettale. Il propanolo lo prolunga l'emivita plasmatica della lidocaina e aumenta i livelli plasmatici della nifedipina. La cimetidina può innalzare i livelli plasmatici della lidocaina e della nifedipina. La contemporanea somministrazione di ANTROLIN crema rettale in pazienti in trattamento con digossina può determinare un aumento dei livelli plasmatici di digossina. 4.6

Gravidanza e allattamento: la nifedipina e la lidocaina attraversano la barriera placentare e vengono escluse nel latte materno. Negli studi condotti su ratti e conigli la nifedipina si è dimostrata in grado di provocare effetti teratogeni. La lidocaina non ha messo in evidenza rischi per il feto. Si raccomanda, comunque, di non utilizzare il prodotto nelle donne in gravidanza ed in allattamento. 4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari: la nifedipina, se assunta per via orale contemporaneamente a bevande alcoliche, può ridurre la capacità di reazione. Nel caso di ANTROLIN crema rettale, il prodotto è destinato ad essere somministrato e ad agire localmente. Non sono prevedibili, pertanto, effetti che possano condizionare la capacità di guidare o di usare macchinari. 4.8 Effetti indesiderati: possono verificarsi localmente reazioni quali dolore, bruciore, prurito, iperemia e sanguinamento. Tali effetti regrediscono dopo la sospensione del trattamento. In casi molto rari, l'applicazione locale di preparati a base di lidocaina ha causato reazioni allergiche (nei casi più gravi, shock anafilattico). Durante la fase di sperimentazione clinica non sono stati evidenziati effetti indesiderati dovuti ad un possibile assorbimento sistemico dei due principi attivi (cefalea, vertigini, vasodilatazione periferica, ipotensione, capogiri e tremori). 4.9 Sovradosaggio: non sono stati segnalati casi di tossicità sistemica da sovradosaggio con ANTROLIN crema rettale. Nell'eventualità di intossicazione dopo applicazione topica del prodotto, gli effetti sistemici dovrebbero essere analoghi a quelli solitamente indotti dai principi attivi con altre vie di somministrazione. Nei casi di grave intossicazione da nifedipina si possono manifestare disturbi della coscienza fino al coma, calo della pressione arteriosa, alterazione del ritmo cardiaco e shock cardiogeno. Per quanto riguarda il trattamento possono essere utilizzati farmaci beta-simpaticomimetici per i disturbi bradicardici del ritmo cardiaco e, in caso di grave ipotensione, calcio gluconato (10-20 ml di soluzione al 10% lentamente per via endovenosa) ed eventualmente dopamina o noradrenalina. Gran parte delle reazioni tossiche agli anestetici locali ed alla lidocaina interessano il SNC; si avverte una sensazione di "testa leggera" e capogiri, seguiti spesso da disturbi visivi ed uditivi, quali difficoltà di accomodazione e tinnito. Nei casi più gravi possono manifestarsi depressione del SNC e convulsioni. Il trattamento è sintomatico. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE.** 5.1 Proprietà farmacodinamiche: Gruppo farmacoterapeutico: codice ATC C05AX - Altri antiemorroidali per uso topico. Il meccanismo d'azione di ANTROLIN è di tipo sinergico. La nifedipina, una diidropiridina ad azione calcio-antagonista, esplica, se impiegata localmente, un'azione rilassante sulla muscolatura liscia periferica. Essa agisce riducendo l'ipertono del muscolo sfinterico anale interno. L'azione della nifedipina viene integrata nel prodotto dalla presenza della lidocaina, un anestetico locale di superficie. 5.2 Proprietà farmacocinetiche: le proprietà farmacocinetiche di ANTROLIN crema rettale sono state

studiate su volontari sani. La determinazione dei principi attivi nel sangue, effettuata con metodo analitico convalidato, ha dato esito negativo, non essendo stata rilevata in nessun siero la presenza di nifedipina. Inoltre, solo tracce minime di lidocaina sono state riscontrate in 2 soggetti su 12. Queste bassissime concentrazioni (al di sotto dei limiti di quantizzazione della metodica) sono in ogni caso molto inferiori a quelle terapeuticamente efficaci riscontrabili dopo somministrazione sistemica. Pertanto, è ragionevole escludere che l'applicazione locale di Antrolin possa provocare la comparsa di effetti sistemici conseguenti all'assorbimento dei suoi principi attivi. Ad ulteriore conferma di ciò, durante gli studi clinici non sono stati evidenziati effetti indesiderati conseguenti all'assorbimento sistemico dei due principi attivi da parte della mucosa anorettale. 5.3 Dati preclinici di sicurezza: uno studio di tossicità acuta, eseguito sul ratto, non ha rilevato effetti tossici o letali fino alla somministrazione di 50 volte la dose terapeutica singola. Le prove di tossicità subacuta hanno dimostrato che ANTROLIN crema rettale non modifica in modo significativo i parametri ematocimici degli animali trattati ed è ben tollerata. In uno studio sul potenziale irritante del medicinale, condotto sul coniglio, Antrolin è stato classificato come "non irritante". **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE.** 6.1 Elenco degli eccipienti: Vaseline bianca; glicole propilenico, gliceridi semisintetici liquidi; polietilenglicolsteato; alcool cetostearyllico; glicerilmonostearato; metile p-idrossibenzoato sodico; propile p-idrossibenzoato; acqua depurata. 6.2 Incompatibilità: poiché non sono stati condotti studi di compatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti. 6.3 Periodo di validità: Confezionamento integro: 3 anni. Dopo prima apertura: 30 giorni. 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione: Conservare in confezione ben chiusa, a temperatura non superiore a 25°C. 6.5 Natura e contenuto del contenitore: tubo in alluminio da 30 g di crema con cannula, in astuccio di cartone. 6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione: sdraiarsi sul letto sul fianco sinistro, svitare il tappo dal tubetto ed avvitare la cannula, fare uscire una piccola quantità di crema per lubrificare la cannula ed inserirla nell'ano. Premere l'estremità del tubetto, far uscire la crema contenuta in circa un centimetro di tubetto (un centimetro del tubetto contiene circa 2,5 - 3 g di crema). **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:** New.Fa.Dem srl Farmaceutici e chimici con sede legale ed officina di produzione in Viale Ferrovie dello Stato zona A.S.I. Giugliano in Campania NA. Concessionario esclusivo per la vendita in Italia: Bracco S.p.A. - Via Egidio Folli, 50 - Milano. **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:** (A.I.C.): 35396011. **9. REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO:** Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica. **10. TABELLA DI APPARTENENZA DPR 309/90:** Non pertinente. **11. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE:** Aprile 2004. **12. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:** Aprile 2004.



## Cute e ormoni

segue da pag. 12

737.

13. Bardin CW, Lipsett MD. Testosterone and androstenedione blood production rates in normal women and women with idiopathic hirsutism or polycystic ovaries. *J Clin Invest* 1967; 46: 891.

14. Brincant M, Moniz CF, Studd JW, Darby AJ, Magos A, Cooper D. Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287:1337-8.

15. Sator PG, Schmidt JB, Zouboulis CC. Skin aging and sex hormones in women: clinical perspectives for intervention by hormone replacement therapy. *Exp Dermatol* 2004; 13 (suppl 4):36-40.

16. Sumino H, Ichikawa S, Abe M, Endo Y, Nakajima Y, Minegishi T, Ishikawa O, Kurasbayashi M. Effects of aging and postmenopausal hypoestrogenism on skin elasticity and bone mineral density in Japanese women. *Endocr J* 2004; 51(2): 159-64.

17. Teofili P, Piazza P. Cute e invecchiamento. Atti della società italiana di Ginecologia e ostetricia, 2001 Roma. CIC Edizioni Internazionali, 583-85.

18. Shah MG, Maibach HJ. Estrogen and skin. *Am J Dermatol* 2001; 2(3): 143-150.

19. Hall GK, Phillips TJ. Skin and hormone therapy. *Clin Obstet Gynecol*, 2004; 47(2): 437-49.

20. Castello-Branco C, Duran M, Gonzalez-Merlo J. Skin collagen changes related to age and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1992; 15: 113-9.

21. Wolff MD, Deepak Narayan MD, Hugh S Taylor MD. Long-term effects of hormone therapy on skin rigidity and wrinkles. *Fertility and Sterility*, August 2005; 84(2): 285-288.

22. Lang Y, Lang N, Ben-Ami M, et al. Effects of hormone replacement therapy (HRT) on the human eye. *Harefuah* 2002; 141: 287-91.

23. Affinito P, Sardo AD, Di Carlo C, et al. Effects of hormone replacement therapy on ocular function in post menopause. *Menopause* 2003; 10: 482-67.

24. Fisher GJ, Talwar HS, Lin J, Voorhees JJ. Molecular mechanisms of photoaging in human skin in vivo and their prevention by all-trans retinoic acid. *Photochem Photobiol* 1999; 283: 234-40.

25. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956; 11: 298-300.

26. Kang S, Chung JH, Lee JH, Fisher GJ, Wan YS, Duell EA, et al. Topical N-acetyl cysteine and genistein prevent ultraviolet-light-induced signaling that leads to photoaging in human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 835-41.

27. Katiyar SK. Skin photoprotection by green tea: antioxidant and immunomodulatory effects. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2003; 3: 234-42.

28. Nusgens BV, Humbert P, Rougier A., Colige AC, Haftek M., Lambert CA, et al. Topically applied vitamin C enhances the mRNA level of collagens I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor of matrix metallo-proteinase 1 in the human dermis. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 853-9.

29. Valente M. I fitoestrogeni, FN Editrice. 2002.

## Dialogando con gli specializzandi in sala parto

## Punti critici e semeiotica del periodo espulsivo

E. FERRAZZI

Milano

## PREMESSE

La comprensione dei meccanismi delle distocie, ma soprattutto la comprensione delle possibili manovre di assistenza, richiedono un'attenta rivisitazione critica dei tempi del periodo espulsivo. Crediamo sia utile a questo scopo iniziare la nostra analisi partendo da molto lontano: dall'antropologia comparata.

Il rapporto tra testa fetale e il canale del parto in tutte le scimmie antropoidi consente alla testa del feto di progredire nel canale del parto una volta avvenuta la dilatazione cervicale senza confrontarsi con dimensioni limite a nessun livello del canale del parto stesso. La specie umana è invece l'unica in cui il canale del parto è tale per cui la testa lo può percorrere solo attraverso un complesso movimento di rotazione interna, che gli consente di impegnarsi e superare lo stretto medio sul suo diametro massimo che ha un orientamento diverso dal diametro massimo dello stretto superiore. Questa è la differenza decisiva rispetto a tutte le altre specie antropoidi: la semplice progressione nel canale del parto della testa normalmente flessa non consente il parto per feti a termine di peso normale. Questo limite costruito nei milioni di anni che hanno portato alla stazione eretta, ha fatto sì che da circa un milione e mezzo di anni il peso del cervello delle specie Homo Sapiens sia rimasto invariato, circa un chilo e mezzo nell'adulto (1, 2). Qualunque sia il meccanismo che nella nostra specie ha portato allo sviluppo del cervello/scatola cranica, è stato limitato dalla forte pressione genica negativa esercitata dalla sproporzionata fetopelvica: "ogni" feto con cervello più grosso veniva eliminato al parto dalla morte fetale e frequentemente materna. Potremmo a questo paradigma aggiungere qui un altro: feti con sviluppo somatico ai percentili superiori per la nostra specie, incontrano un secondo limite antropomorfo al parto vitale, determinato dal diametro bisacromiale che analogamente può percorrere il canale del parto solo nella misura in cui questo diametro ripercorre i meccanismi dell'impegno allo stretto superiore e della rotazione interna allo stretto medio in modo consensuale a quello della testa.

Il secondo aspetto che emerge dall'an-

tropologia comparata è che per tutte le scimmie antropoidi il parto è un evento "privato", che riguarda la singola femmina che per partorire si apparta dal gruppo, tanto che ancora oggi sono pochissime le immagini di parti in natura. Il rapporto testa bacino è simile alla specie umana solo in una scimmia del nuovo mondo in cui tuttavia il bacino presenta diametri simili lungo tutto il canale e la progressione della testa nel canale del parto avviene in modo progressivo con la testa in iperestensione in posizione posteriore così che la scimmia, partorendo accosciata, estrae essa stessa con le mani la testa del feto in espulsione, favorita dalla posizione posteriore della colonna che si flette in avanti via via che avviene l'estrazione, in una sorta di auto assistenza ad un bacino limite. Questa auto assistenza nella specie umana non può avvenire per il rischio di rottura del collo fetale per iperflessione - facendo riferimento alla posizione più frequente in occipito anteriore. Il vantaggio selettivo costituito dai gruppi di ominidi che prestavano assistenza al parto delle loro femmine migliorando il numero di piccoli per gruppo, ha fatto probabilmente sì che il parto sia invece in tutte le culture umane un evento sociale, aiutato psicologicamente e fisicamente da terze persone.

Ancora oggi possiamo capire quale sia l'impatto drammatico del parto per la specie umana considerando la mortalità e la morbosità maggiore materna in quelle aree del mondo in cui l'unica assistenza alla gravidanza e al parto è la stessa che per decine di migliaia di anni ha accomunato tutte le femmine della nostra specie.

In Ghana, nelle aree rurali la percentuale di fistole retto vaginali per esiti di arresti della progressione al medio scavo, è del 2% (3). Il tasso di mortalità materna è stato nell'anno 2000 in Africa di 830 decessi per centomila donne, in Asia 330 decessi/100mila - Giappone e Corea escluse -, in Oceania 240 decessi/100mila - Australia e Nuova Zelanda escluse - in America Latina 190 decessi/100mila e nei Paesi industrializzati 20 decessi/100mila. Il più alto numero di decessi annui si è verificato in India, con 136.000 gestanti morte.

Quando avrete finito di leggere questo breve testo in una ventina di minuti saranno morte di parto solo in India trenta donne per emorragie, travagli ostrui-

ti, infezioni (5). In altri paesi il numero di morti da parto per centomila parti è persino più alto: (dati: 2000) Sierra Leone (con 2.000 donne morte ogni 100.000 nascite), Afghanistan (1.900 decessi), Malawi (1.800), Angola (1.700), Niger (1.600) (UNICEF/OMS/ UNFPA: nuovo rapporto sulla mortalità materna ottobre 2003).

\* \* \*

Lo sforzo di comprensione, lo sforzo descrittivo e le classificazioni che dal diciottesimo secolo in poi si sono sviluppate intorno al periodo espulsivo sino a giungere nella scuola italiana a Porro nella seconda metà dell'Ottocento e a Clivio, anch'egli Cattedratico a Pavia, acquistano un senso enorme su questo sfondo drammatico che si proietta indietro nella storia dell'uomo. Da allora nulla è ovviamente cambiato nella biologia umana, salvo forse una forza fisica mediamente minore di quella che ci immaginiamo essere stata la forza dei nostri progenitori. Il periodo espulsivo rimane così un evento di importanza decisiva nel determinare la qualità dell'evento parto per la diade mamma - bambino. È invece totalmente cambiato il contesto culturale generale della riproduzione umana nel mondo "occidentale": l'assistenza che la società dedica alla gravidanza e al parto, la chirurgia, le tecniche diagnostiche relative al benessere fetale (che non chiamiamo più corpo mobile), le tecniche di immagini impiegabili per obiettivare la posizione e la stazione (5).

## IL PERIODO ESPULSIVO - PUNTI CRITICI

**Primo punto critico.** L'ostetricia classica divide il periodo espulsivo in sei tempi (Tab. 1); il primo punto critico è proprio la definizione dell'inizio del periodo espulsivo. Se usassimo la terminologia anglosassone, potremmo semplicemente dire che il secondo stadio (*second stage*) inizia a dilatazione completa, è sinonimo di periodo espulsivo ed "è caratterizzato dalle spinte volontarie della paziente" (6). Apparentemente questa semplificazione sull'inizio del periodo espulsivo=seconda

segue a pag. 15

**Punti critici...**

segue da pag. 14

do-stadio=dilatazione completa è un vantaggio descrittivo, in pratica trascura due eventi straordinariamente importanti: l'impegno della testa allo stretto superiore e il meccanismo fisiologico che determina il dolore somatico che induce la paziente a "spingere fuori" il feto, conseguente alla progressione iniziale nello stretto superiore.

Se tuttavia per impegno si intende il superamento dello stretto superiore da parte della circonferenza cefalica maggiore, esso avviene per effetto delle contrazioni uterine presso il termine del periodo dilatante (7). La coincidenza di questi due elementi (dilatazione completa e impegno allo stretto superiore) segnano l'inizio del periodo espulsivo.

Ora noi sappiamo che tra dilatazione completa e impegno vi può essere un tempo di latenza anche lungo. Nella nostra esperienza, con tracciato cardiotocografico rassicurante, questa latenza può durare anche tre ore e proseguire poi in un periodo espulsivo del tutto eutocico. L'ecografia, coniugata alla clinica ostetrica, ci insegna che nel 20-30% circa dei travagli a dilatazione completa la presentazione è ancora posteriore (8, 9) e che la latenza è determinata dal tempo che il feto impiega a portare l'occipite anteriormente e quindi ad impegnarsi in occipito anteriore, e che solo una piccola parte di questi inizia la discesa nel canale del parto rimanendo in occipito posteriore. Questa è l'unica nozione che i maestri della ostetricia classica non potevano avere di cui invece disponiamo oggi. Ben descritti erano invece gli impegni in occipito posteriore con una progressione ed una rotazione interna al medio scavo non di 45°, ad esempio da occipito anteriore sinistro ad anteriore, ma di 135°, cioè da occipito posteriore sinistro ad anteriore. Questo meccanismo fortemente attivo da parte fetale nell'adeguare la posizione della testa al miglior ingresso allo stretto superiore è una recente nozione che giustifica, semmai ve ne fosse bisogno, la buona pratica ostetrica di attesa paziente tra dilatazione completa e impegno, anzi, tra dilatazione completa, flessione, impegno e progressione della testa nella parte alta del canale del parto sino alla comparsa del premito e del desiderio di mettere in atto le spinte espulsive volontarie da parte della donna per la comparsa del dolore somatico da pressione sulla muscolatura del pavimento pelvico. Laddove si faccia invece una indebita confusione tra dilatazione completa tout court, e inizio del periodo espulsivo e quindi a dilatazione completa si iniziano ad attivare le forze volontarie della partorienti, facilmente si determinano distocie dei fenomeni materno fetali. Questo sintomo solitamente ben identificabile diviene di difficile valutazione in presenza di anal-

**Tabella 1 - Fenomeni materno-fetali del parto**

**0 - CONFRONTO ATTIVO** della parte presentata con il diametro obliquo dello stretto superiore

**1 - RIDUZIONE E IMPEGNO**

Sostituzione del diametro meno favorevole della parte presentata, fronto-occipitale, con diametro più favorevole, sottoccipito-bregmatico, per effetto della forza - contrazione - e probabilmente per effetto combinato della postura e tono fetale. Passaggio della maggiore circonferenza della parte presentata dallo stretto superiore, con diametro sottoccipito-bregmatico lungo uno dei diametri obliqui; in genere, in questo momento la parte più bassa della testa fetale ha già raggiunto le spine ischiatiche.

**2 - PROGRESSIONE**

La parte presentata, sotto la spinta della forza, scende nella piccola pelvi mantenendo il rapporto iniziale del diametro sottoccipito-bregmatico con un diametro obliquo del bacino. Si intende che il movimento di progressione è completo quando la parte più declive raggiunge il pavimento pelvico e contestualmente l'unico diametro che consente il passaggio ovvero, il più favorevole al passaggio diventa l'antero-posteriore. A questo movimento corrisponde l'iniziale senso di premito volontario dovuto alla pressione che la testa esercita sui muscoli dell'elevatore dell'ano.

**3 - ROTAZIONE INTERNA IMPEGNO ALLO STRETTO MEDIO**

Rotazione della parte presentata di un ottavo di circonferenza (45°), dispendendo il diametro sottoccipito-bregmatico lungo il diametro più favorevole dello stretto medio - antero-posteriore - e portando l'occipite in rapporto con la sinfisi pubica, questo consentirà all'occipite di fissarsi sotto la sinfisi e quindi di iniziare la deflessione facendo leva sulla sinfisi stessa.

**4 - DISIMPEGNO DELLA PARTE PRESENTATA**

Superamento del ginocchio del canale del parto con estensione della testa: squama occipitale - articolazione occipito-atlantoidea fisse sotto la sinfisi e forza uterina applicata inizialmente alle bozze frontali, poi naso, infine mento. La parte presentata supererà così il piano perineale e l'anello vulvare.

**5 - RESTITUZIONE E ROTAZIONE ESTERNA CONSENSUALE ALL'IMPEGNO DELLE SPALLE E ALLA ROTAZIONE INTERNA DELLE SPALLE**

Restituzione: la testa ruota da occipito anteriore di 45° verso sinistra in senso opposto rispetto alla rotazione interna, ripristinando l'orientamento perpendicolare del suo diametro antero-posteriore rispetto al diametro bisacromiale che si trova adesso allo stretto superiore, con l'acromion anteriore sul diametro obliquo anteriore destro.

Rotazione della testa di altri 45° in senso orario, consensuale alla rotazione e impegno del diametro bisacromiale: dallo stretto superiore - diametro obliquo - allo stretto medio - diametro antero-posteriore -. Successiva fissazione della spalla anteriore sotto la sinfisi e progressione della spalla posteriore nella concavità sacrale.

**6 - ESPULSIONE TOTALE DEL FETO**

Impegno della spalla anteriore sotto la sinfisi, flessione laterale del tronco fetale, disimpegno della spalla posteriore e successivamente espulsione del torace, dell'addome e degli arti inferiori.

gesia peridurale anche quando correttamente ridotta nella fase finale del periodo dilatante. Ancora maggiore dovrà essere in questi casi la vicinanza dell'ostetrica alla paziente per cogliere anche una piccola differenza sintomatologica e per valutare con grande attenzione i segni obiettivi che indicano l'avvenuta progressione. Il meccanismo di confronto attivo - tempo zero dei fenomeni materno fetali - giustificerebbe anche il rispetto sempre più spesso trascurato della rottura tempestiva delle membrane per favorire appunto i movimenti adattativi del feto allo stretto superiore. Gli studi di Caldeiro Barcia (10) danno inequivocabile forza scientifica a quanto avviene di regola in natura: le membrane si rompono spontaneamente in oltre l'80% dei casi tra gli 8 cm e la dilatazione completa.

**Proposte** 1) aggiungere ai sei movimenti dell'ostetrica classica il movimento di confronto attivo della testa fetale allo stretto superiore, 2) definire coerentemente l'inizio del periodo espulsivo come la coesistenza di dilatazione completa e avvenuta flessione e impegno.

\* \* \*

**Il secondo punto critico** è ben evidenziato dalle differenze descrittive e semeiologiche che differenziano l'ostetrica classica italiana da quella anglosassone nella descrizione di quelli che noi definiamo i primi tre tempi del periodo espulsivo: 1° riduzione ed impegno, 2° progressione spontanea e 3° rotazione interna. La diagnostica obiettiva della progressione nel canale del

parto per i criteri anglosassoni si fonda sulla identificazione della stazione dell'estremo della parte presentata rispetto al livello delle spine ischiatiche espressa in centimetri sopra e sotto il piano delle spine ischiatiche. Un vantaggio descrittivo di questa semiotica è la facile rappresentazione parallela tra evoluzione della dilatazione e della progressione; lo svantaggio di questa semeiotica è la perdita dell'attenzione clinico-diagnostica ai movimenti di progressione spontanea e di rotazione interna a portare la testa fetale ad "impegnarsi" al medio scavo nella sua migliore posizione. La stessa immagine didatticamente utilizzata per "spiegare" la stazione della parte presentata in riferimento alle spine ischiatiche fa perdere di vista il problema centrale della rotazione interna. Vale ricordare qui per contrappunto che la specie umana è l'unica a dover ricorrere a questo meccanismo proprio per fare progredire l'estremo cefalico nel canale del parto, che non è quindi un tubo con reperi neutri come apparirebbe dalla rappresentazione didatticamente impiegata dai testi anglosassoni.

Beck, descrivendo (11) il 3° movimento dei fenomeni meccanici, cioè appunto la rotazione interna, usa la seguente definizione: "questo movimento è sempre associato alla discesa della parte presentata e solitamente non si completa fino a quando la testa fetale non ha raggiunto il livello delle spine ischiatiche (+2)". La semeiotica della ostetrica classica italiana, ben sottolineata da Pardi (7) e proposta per riconoscere e diagnosticare questi eventi, si basa secondo Clivio (12) non sul rapporto tra estremo cefalico e spine, bensì sul rapporto che nella progressione della parte alta del canale del parto si determina tra la testa fetale e la sinfisi pubica. Ecco la semplice elegante descrizione che ne dà Clivio: "si dice che la testa è ancora mobile allo stretto superiore quando le dita potranno respingerla e potranno percorrere la faccia posteriore della sinfisi del pube, fino al suo margine superiore; che essa è fissa allo stretto superiore, quando non potranno respingerla, e non sarà più accessibile il margine superiore della sinfisi pubica. Diremo che la testa è nella parte superiore dello scavo, quando con le dita si potranno raggiungere i due terzi inferiori della sinfisi pubica; che è nella parte media o inferiore dello scavo, quando è accessibile la metà o il terzo inferiore della sinfisi rispettivamente. Si dirà che la testa è allo stretto inferiore quando si raggiunge solo il margine inferiore della sinfisi del pube, e la punta del coccige; in questo caso si potrà riconoscere anche se la testa ha compiuto il movimento di rotazione, con riscontro della sutura sagittale orientata secondo la direzione

segue a pag. 16

## Punti critici...

segue da pag. 15

ne del diametro cocci-pubico". La riproducibilità di questa semeiotica, nella sua semplicità, è probabilmente superiore a quella della stazione in relazione alle spine ischiatiche, ma soprattutto mette al centro della prima fase del periodo espulsivo il raggiungimento corretto in occipito anteriore dello stretto medio. Ausilio a questa semeiotica soprattutto per i primi due tempi è la palpazione sovrapubica.

La testa supera lo stretto medio (il pezzo di cammino più lungo per una nascita eutocica) dopo essersi impegnata, quando l'occipite si bilancia sotto il margine inferiore della sinfisi a consentire la deflessione e la progressione sino al piano perineale e quindi la sua distensione sino al disimpegno della testa (4° movimento). Il tempo dall'impegno allo stretto medio al suo superamento può essere anche molto lungo perché, nonostante la rotazione, la testa potrebbe dover andare incontro alle modificazioni plastiche per poter superare questo punto limite.

Nella storia del parto che possiamo leggere sui testi storici o vedere descritta nell'assistenza al parto nelle popolazioni rurali del terzo mondo, questo tempo può durare ore e giorni sino eventualmente alla morte del feto ed all'accelerazione dei fenomeni plastici, sino addirittura al parto post-mortem determinato dal rigor muscolare della madre morta associato ai fenomeni post-mortem della testa fetale. Sono stati ritrovati resti funerari di donne morte da parto con il piccolo scheletro fetale, partorito post-mortem tra i femori della donna. Furono proprio questi parti post-mortem a indurre i primi imperatori dell'era cristiana ad imporre ai medici, a cui occorreva assistere a questi parti che esitavano in morte materna da "travaglio ostruito", ad eseguire una laparotomia mediana ed un taglio longitudinale sull'utero per estrarre il feto e coricarlo a fianco della madre per essere sepolto con la testa rivolta ad occidente come quella della madre: il taglio cesareo, cioè imposto per forza di legge dall'imperatore, Caesar. Tanto era forte questa legge che ancora Federico II di Svevia comandava la morte del medico che non eseguiva il taglio cesareo post-mortem così come prescritto dalla legge imperiale-cesarea.

**Proposte 1)** reintrodurre nei partogrammi i sei tempi del periodo espulsivo dell'ostetricia classica, oltre alle definizioni della stazione della testa fetale, 2) affiancare i due criteri obiettivi, relazione testa sinfisi e relazione testa spine ischiatiche, 3) affiancare alla semeiotica interna, quella esterna sovrapubica, sia per migliorare la riproducibilità diagnostica, sia per imparare a riconoscere i reperti esterni che saranno utili nei casi pur rari di distocia delle spalle.

**Il terzo punto critico** è rappresentato dalla inadeguata focalizzazione, laddove si descrive la restituzione-rotazione esterna della testa dopo il suo disimpegno, degli eventi più importanti che in parallelo avvengono nel canale del parto da parte del cinto scapolare e del suo diametro massimo bisacromiale. Il cinto scapolare infatti in un feto normosviluppato a termine ripercorre esattamente gli stessi movimenti della testa per attraversare il canale del parto, salvo che per il fatto che il diametro obliquo allo stretto superiore in cui si impegnano le spalle è tipicamente l'anteriore destro per il parto in OISA. Il diametro che si confronta, si impegna, progredisce, ruota al medio scavo e si impegna sotto la sinfisi è il bisacromiale, la modificazione plastica eventuale è assai più facile per semplice flessione in avanti e/o in basso delle clavicole. La semeiotica è più semplice perché nei parti eutocici sarà appunto la testa a indicarci questi movimenti purchè la si osservi senza intervenire indebitamente. Completato il disimpegno della testa si tratta di osservare o sentire con le mani - ma senza eseguire alcuna trazione - il movimento di restituzione della testa di 45° da occipito anteriore sotto la sinfisi a occipito anteriore sinistro corrispondente al ritorno della testa in una posizione ortogonale all'asse delle spalle che appunto si sono impegnate sul diametro obliquo anteriore destro parallelamente al disimpegno della testa; il completamento della rotazione esterna della testa per altri 45° corrisponde alla rotazione interna delle spalle allo stretto medio, in quel movimento a vite che gli consente di superare lo stretto medio nella posizione più favorevole - antero-posteriore - e a portare l'acromion sotto la sinfisi. L'assistenza può prevedere una delicata trazione ruotante da occipito anteriore sinistro a sinistra con lo scopo di favorire la progressione spalla anteriore sotto la sinfisi. Quando l'acromion supera il margine inferiore della sinfisi può iniziare il disimpegno della spalla posteriore, con un meccanismo molto simile a quello già messo in atto per la testa. Il mancato rispetto di questo punto critico, la restituzione della testa, e l'esecuzione di trazioni in questo momento, comporta il rischio di pseudodistocie di spalla, iatrogene, facilmente risolvibili se in feto normopeso, complesse e drammatiche in feti macrosomi. Infatti, la trazione eseguita prima della restituzione può bloccare l'acromion alla sinfisi.

**Proposte 1)** affiancare nella terminologia, oltre che concettualmente, il movimento di restituzione con impegno delle spalle e di rotazione esterna della testa con la rotazione interna delle spalle: restituzione - impegno spalle e rotazione esterna - rotazione interna spalle che esplicita la definizione di rotazione "consensuale" proposta da Pescetto, 2) porre attenzione nel definire le principa-

li distocie del periodo espulsivo in base ai movimenti del parto eutocico, come mancato impegno allo stretto superiore, mancata rotazione impegno allo stretto medio, mancato impegno delle spalle allo stretto superiore (tipo 1 di Pescetto), mancata rotazione e impegno delle spalle allo stretto medio (tipo 2 di Pescetto).

\* \* \*

**Il quarto punto critico** è rappresentato dallo scarso rispetto della fisiologia delle contrazioni uterine in travaglio e a maggior ragione nel periodo espulsivo. Secondo gli studi di Steer (13), la posizione litotomica aumenta la frequenza delle contrazioni ma ne riduce l'intensità tanto che la misura delle unità di Montevideo con trasduttori di pressione interna dimostra che la forza contrattile sviluppata in dieci minuti in fase dilatante attiva è maggiore quando le contrazioni sono circa tre ogni dieci minuti con paziente seduta o deambulante o accosciata rispetto alle 4-5-6 contrazioni che osserviamo invece nella posizione litotomica. La causa possibile di questa maggiore attivazione dei pacemakers uterini potrebbe essere la pressione sui plessi presacrali da parte dell'utero gravido. Queste osservazioni potrebbero spiegare anche perché frequentemente si osserva un rallentamento delle contrazioni nel periodo espulsivo: forse la posizione meno supina che la donna assume nel periodo espulsivo riduce l'iperstimolo neurogeno ai pacemakers uterini. Questo non significa ridurre la forza complessiva espressa nell'unità di tempo, ma forse solo consentire meglio l'evoluzione dei fenomeni meccanici del periodo espulsivo. Spesso purtroppo si osserva in sala parto una cattiva abitudine di applicare una perfusione ossitocica o di aumentarla proprio nel periodo espulsivo!!! evidentemente con il solo scopo di curare le paure del medico e di danneggiare la fisiologia del parto.

**Proposte 1)** curare le nostre ansie con più studio-esperienza e non con terapie materno-fetali.

\* \* \*

**Il quinto punto critico** è rappresentato dalla difficoltà nella corretta previsione dell'interazione tra i due fattori del parto decisivi alla sua possibilità di riuscita eutocica per la madre e il bambino (rapporto tra canale del parto e dimensioni del feto). Sostanzialmente sappiamo che la previsione del peso fetale attraverso la misura ecografica dei parametri fetali standard - testa, addome, gambe - colloca la nostra stima nel 68% dei casi entro il 10% del valore di peso espresso dal calcolo ecografico e nel restante 32% può andare anche oltre questa imprecisione. D'altra parte tutti gli studi che hanno confrontato la stima ecografica con la stima obiettiva del peso fetale

hanno dimostrato una ancora minore precisione di quest'ultima. Prospettive interessanti emergono sul versante dell'accuratezza da quegli studi che associano ai parametri ecografici i dati biologici materni e fetali - sesso. In questo modo l'errore del 10% riguarda oltre l'80% dei casi e conseguentemente si riduce l'errore medio possibile per ciascun singolo feto (14-16). In un sistema di valutazione integrato del rischio di sproporzione fetopelvica assume un ruolo importante la valutazione ecografica di parametri non tradizionali come il sottocute fetale (17, 18). Per quanto riguarda la stima della normalità del bacino, la semeiotica si basa su criteri tradizionali, poco accurati e riproducibili, probabilmente la valutazione del tipo fisico materno - altezza, etnia - è elemento anamnestic ed obiettivo da considerare come fattore di rischio nella valutazione clinica del singolo caso (8).

**Proposte 1)** conoscere in modo analitico i fattori di rischio che sono propri del singolo caso per sproporzioni fetopelviche e prendere decisioni mediche responsabili, condividendo con la paziente l'entità e i possibili rischi delle diverse possibili modalità per il suo parto e per il suo bambino, sapendo contestualmente che in pazienti a rischio di distocie, il periodo espulsivo dovrà essere assistito dal medico e dalla ostetrica più esperti in servizio per evitare il trattamento di emergenza da parte di medici meno esperti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rosenberg K, Trevathan W. Birth, obstetrics and human evolution. BJOG. 2002 Nov;109 (11):1199-206.
2. Rosenberg KR, Trevathan WR. The evolution of human birth. Sci Am. 2001 Nov;285(5):72-7.
3. Danso KA, Martey JO, Wall LL, Elkins TE. The epidemiology of genitourinary fistulae in Kumasi, Ghana, 1977-1999. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 1996;7(3):117-20.
4. Baul MK, Manjusha. Maternal mortality—a ten-year study. J Indian Med Assoc. 2004 Jan;102(1):18-9, 25.
5. Akmal S, Tsoi E, Nicolaidis KH. Intrapartum sonography to determine fetal occipital position: interobserver agreement. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004; 24(4): 421-4.
6. Beck WW, Professor and Dean, Univesity of Penvsylvania. Ostetricia e ginecologia. MASSON 1997, cap 4 pp 35.
7. Pardi G. in Candiani GB et al. La clinica ostetrica e ginecologica. MASSON 1996, cap. 14 pp 706-707.
8. Akmal S, Tsoi E, Howard R, Osei E, Nicolaidis KH. Investigation of occiput posterior delivery by intrapartum sonography. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004 Sep; 24(4): 425-8.

segue a pag. 17

## Ginecologia forense

## Infezioni ospedaliere e responsabilità sanitaria

P.F. TROPEA

Reggio Calabria

**T**ra le numerose evenienze che possono costituire fonte di responsabilità professionale medica, l'infezione contratta dal paziente durante la degenza in ospedale, pur presentando una incidenza piuttosto frequente, è stata raramente oggetto di valutazione giurisprudenziale, almeno come causa primaria ed esclusiva di colpa medica. Infatti è a tutti noto che, nonostante i rigorosi controlli ed il rispetto delle regole di asepsi vigenti in tutti gli ospedali, le strutture sanitarie, a livello sia dei reparti di degenza che nelle sale operatorie, costituiscono un ottimo "pabulum" per una serie di germi patogeni, alcuni dei quali, in quanto particolarmente aggressivi, possono dar luogo a processi infettivi assai pericolosi per la salute dei pazienti, specialmente nel caso di malati defedati o in possesso di ridotte difese immunitarie. Tuttavia, l'affermazione di una colpa da attribuire al personale sanitario per un evento dannoso occorso al paziente in occasione di un'infezione nosocomiale, richiede necessariamente la dimostrazione di un nesso di causalità tra la condotta colposa del Medico ed il danno al malato, tenendo ben presente che l'insorgenza di un processo infettivo non è certo attribuibile di per sé all'operato del sanitario. Per tali motivi, è apparso opportuno rendere nota una pronuncia recente in materia (Corte d'Appello di Milano, Sezione II° n. 369, febbraio 2006) che, per l'originalità del tema ed il rigore logico delle argomentazioni svolte dai Giudici, merita di essere illustrata ed adeguatamente commentata.

Il caso di cui all'oggetto concerne un paziente ricoverato in ospedale per una neoplasia maligna del midollo cervicale e sottoposto, dopo una degenza preoperatoria di circa 2 mesi, ad intervento neuro-chirurgico di rimozione del tumore, non altrimenti curabile.

In fase post-operatoria il malato ha presentato una grave complicanza infettiva consistente in una polmonite da pseudomonas (contratta in tutta evidenza in ospedale) cui ha fatto seguito una coagulazione intravascolare disseminata (CID) con successivo exitus del paziente.

A seguito di citazione in giudizio avanzata dai parenti del malato in sede civile, il Tribunale affermava la responsabilità della struttura sanitaria convenuta, condannando la stessa ad un cospicuo risarcimento del danno, essendo stato riconosciuto nella fattispecie il comportamento colposo dei sanitari dell'ospedale chiamato in causa.

Il giudizio di appello si è risolto con il ri-

getto del ricorso e con la conferma della sentenza di condanna espressa dal Tribunale, oltre all'aggravio delle spese a carico della parte appellante, il tutto attraverso le motivazioni che andremo ad esporre più avanti.

Pur ammettendo che nel caso in specie non è dato osservare errori commissivi o omissivi da parte dei sanitari che avevano in cura il paziente, i Giudici censurano "l'assenza di una individualizzazione del percorso clinico" relativamente al periodo preoperatorio, che si concretizza in una lunga degenza ingiustificata prima dell'intervento.

Questa prolungata ospedalizzazione del paziente, non giustificata da reali esigenze cliniche, associata ad una lunga somministrazione di cortisonici (che hanno ridotto in modo significativo le difese immunitarie del malato) ha rappresentato, a parere dei Giudici, un fattore di alto rischio ai fini dell'insorgenza di un'infezione nosocomiale che di fatto ha condotto all'exitus del paziente.

In pratica, il rischio medio-basso presente in qualsiasi intervento chirurgico ed in ogni ricovero ospedaliero (relativamente all'esposizione del paziente ad un'infezione), è stato trasformato per decisione medica in un alto rischio in ragione della lunga degenza preoperatoria e del trattamento cortisonico incongruo.

Nel caso specifico, tali decisioni da parte dei sanitari hanno assunto il carattere di una condotta negligente che ha esposto inevitabilmente il malato ad un grave rischio risoltosi in un danno irreparabile. L'interesse della pronuncia in oggetto risiede nell'analisi che i Giudici compiono circa la corretta interpretazione dell'atto medico cui oggi ci si deve ispirare.

Secondo una moderna lettura, la prestazione sanitaria va intesa in modo estensivo e non limitatamente all'intervento chirurgico, ragion per cui qualsiasi atto medico, che abbia come destinatario il paziente, deve rispondere ai canoni di rispetto della volontà e della dignità della persona secondo il dettato costituzionale, con specifico riferimento agli articoli 13 e 32 della Costituzione stessa.

In tale ottica il trattamento medico è da considerare tanto ampio da comprendere tutte le modalità di estrinsecazione del diritto alla salute e nel contempo della libertà personale del paziente di cui ai riferimenti costituzionali sopra ricordati.

Per quanto concerne la responsabilità della Struttura Sanitaria, appare ormai ben definita la natura contrattuale di tale responsabilità che si concretizza nell'obbligo dell'Ente ospedaliero di offrire al ricoverato la massima garanzia in termi-

ni, non solo di comfort alberghiero, ma soprattutto di efficienza di personale sanitario, funzionamento della strumentazione tecnica ed idoneità dei locali di ricovero e cura.

È intuitivo che in quest'ultima voce deve venir compreso il profilo igienico-sanitario dei reparti di degenza e delle sale operatorie nei quali debbono essere adottati tutti i sistemi di vigilanza finalizzati alla prevenzione delle infezioni nosocomiali.

Poiché il ricovero in ospedale del paziente comporta l'automatico instaurarsi di un rapporto contrattuale atipico tra il malato e l'Ente ospedaliero (Cass. Civ. Sez. III n. 2042, febbraio 2005), quest'ultimo risponde in sede civile dei danni provocati al paziente per mancato adempimento delle obbligazioni poste a carico della struttura, tra le quali spiccano le insufficienze tecniche ed igienico-sanitarie della struttura sanitaria stessa.

In tema di infezioni ospedaliere è stato acutamente osservato (Russo) che l'argomento è risultato oggetto di una normativa emanata a suo tempo dal Ministero della Salute che definisce specificamente i sistemi di sorveglianza da adottare negli ospedali allo scopo di prevenire le infezioni nosocomiali, la cui profilassi, se attuata in modo organico e sistematico, rappresenta un indicatore di efficienza e qualità del servizio che la struttura sanitaria è chiamata ad erogare.

Pertanto, una carenza di organizzazione del servizio, ivi compreso il difetto di vigilanza circa l'attuazione pratica delle norme igieniche che garantiscano l'idoneità dei locali di ricovero, richiama la diretta responsabilità della struttura sanitaria nel caso in cui si verifichi un danno per la salute del paziente ricoverato, come nel caso qui prospettato di una grave infezione contratta dal malato in regime di ricovero, ancorché non sufficientemente motivato.

La pronuncia giurisprudenziale di cui all'oggetto deve richiamare quindi l'attenzione del medico circa l'appropriatezza del ricovero del paziente, sia in termini di degenza ordinaria (laddove la prestazione sanitaria possa essere fornita ambulatoriamente o in day hospital), sia sotto l'aspetto dei tempi di degenza che debbono evidentemente essere rapportati alle reali necessità del malato in relazione alla patologia presentata.

Troppe volte, almeno per il passato, si è assistito al proliferare di ricoveri impropri, rispondenti talvolta più a criteri di opportunità nella gestione della struttura sanitaria che ad un documentato interesse del paziente. All'inutilità di una degenza ospedaliera immotivata deve essere associato il concetto di una potenziale pericolosità del ricovero non giustificato del paziente, anche per i riflessi medicolegali che possono sorgere in tali circostanze a danno del medico. ●

## Punti critici...

segue da pag. 16

9. Barbera A, Giacomelli F. in Arduini D. et al. Trattato di ecografia in ostetricia e ginecologia. Poletto Editore 1997, pp 401-404.

10. Schwarcz RL, Belizan JM, Cifuentes JR, Cuadro JC, Marques MB. Caldeyro-Barcia Fetal and maternal monitoring in spontaneous labors and in elective inductions. A comparative study. Am J Obstet Gynecol. 1974 Oct 10;120(3): 356-62.

11. Williams. Obstetrics, XVII ed., Appleton Century Crofts publ., 1985.

12. Clivio I. et al. Trattato di ostetricia, IV ed. Vallardi, Milano 1940.

13. Allman AC, Genevier ES, Johnson MR, Steer PJ. Head-to-cervix force: an important physiological variable in labour. 2. Peak active force, peak active pressure and mode of delivery. Br J Obstet Gynaecol. 1996; 103(8): 769-75.

14. Gardosi J. Customized Fetal Growth Standards: Rationale and Clinical Application Seminars in Perinatology, 2004; 28(1):

33-40.

15. Sokol RJ, Chik L, Dombrowski MP, Zador IE. Correctly identifying the macroscopic fetus: Improving ultrasonography-based prediction. Am J Obstet Gynecol June 2000.

16. Ferrazzi E, Cortina Boria M, Fiore S. Fetal weight estimation by standard ultrasound measurements and biological maternal and fetal data International forum on birth, Rome 2005.

17. Padoan A, Rigano S, Ferrazzi E, Beaty BL, Battaglia FC, Galan HL. Differences in fat and lean mass proportions in normal and growth-restricted fetuses. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2004; 191: 1459-64.

18. Abramowicz JS, Rana S, Shelly Abramowicz. Fetal cheek-to-cheek diameter in the prediction of mode of delivery. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2005; 192: 1205-13. ●

# L'HPV e la salute della donna: le prospettive offerte dalla vaccinazione

**D**urante i tre giorni dell'82° Congresso SIGO, 47° Congresso AOGOI, 14° Congresso AGUI, tenutosi a Roma dall'1 al 4 ottobre 2006, sono stati molti i temi d'attualità affrontati. Tra le novità più importanti la prevenzione primaria per il cancro del collo dell'utero.

La possibilità di fornire alle donne un'efficace prevenzione primaria per tale forma tumorale è ormai una realtà grazie alla recente approvazione (20 settembre 2006) da parte dell'organo regolatorio della Comunità Europea (EMA) del vaccino quadrivalente contro il Papillomavirus Umano (HPV) (tipi 6, 11, 16 e 18). Nel corso del Congresso il simposio "L'HPV e la salute della donna: le prospettive offerte dalla vaccinazione", moderato dai Proff. Massimo Moscarini, Sergio Pecorelli e Paolo Quartararo, ha affrontato diversi aspetti legati all'avvento di tale vaccinazione, sottolineando il ruolo centrale dello specialista ginecologo nel dare corretto rilievo ai benefici e all'utilizzo della nuova prevenzione primaria e nel mettere in risalto i punti d'integrazione con la prevenzione secondaria.

## CARCINOMA DEL COLLO DELL'UTERO E PATOLOGIE HPV-CORRELATE

Il Dott. Francesco Raspagliesi (Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano), nella sua relazione su "Il carcinoma del collo dell'utero e le patologie HPV-correlate nell'universo femminile", ha ricordato come, ancora oggi, il cancro del collo dell'utero risulti la seconda causa di morte per tumore nelle donne nella fascia d'età 15-45 anni in Europa. In Italia si stimano 3.500 nuovi casi l'anno con un numero di decessi pari a 1.700/anno. La storia della malattia vede come condizione necessaria per il suo sviluppo l'infezione persistente da Papillomavirus Umano (HPV): il DNA virale è presente nel 99,7% dei cervicocarcinomi. Dei diversi tipi di HPV conosciuti, la distribuzione trova implicati i tipi virali ad alto rischio 16 e 18 nel 70% delle lesioni. Il carcinoma invasivo del collo dell'utero rappresenta tuttavia solo la punta dell'iceberg delle patologie correlate all'*Human Papillomavirus*: infatti le lesioni cervicali evolvono nel corso del

tempo dal basso all'alto grado con diverse conseguenze sulla salute delle donne. Ancora, oltre la cervice possono essere coinvolti altri distretti genitali come la vulva e la vagina, l'ano e il perineo con lesioni di diversa gravità dai condilomi ai carcinomi. Dietro i numeri sulle patologie, ci sono comunque sempre le donne che si sottopongono a follow-up ripetuti dopo trattamenti più o meno invasivi ed un impatto psicologico.

Le fonti d'informazione (media, internet, ecc.) e le informazioni stesse sul Papillomavirus e sul cancro del collo dell'utero si sono moltiplicate in modo frammentario e disomogeneo negli ultimi 10-20 anni, generando spesso confusione nella donna. La donna affetta da HPV si trova ad affrontare da un lato l'impatto di un agente virale in grado di provocare il cancro (paura della malattia, ansia) e dall'altra la stigmatizzazione di una malattia a trasmissione sessuale, con tutte le conseguenze sulla sua vita di relazione (rabbia nei confronti del partner o senso di colpa). Alcuni dati inglesi riportano come la diagnosi di infezione da Papillomavirus Umano abbia portato ad un peggioramento della vita di coppia e addirittura ad un numero rilevante di separazioni. Valutazioni sullo stato ansioso, sullo stress e sulla qualità della vita dimostrano un impatto importante della diagnosi di infezione da HPV rispetto alla citologia positiva, impatto che tende a scomparire con il passare del tempo dalla diagnosi.

La donna si rivolge al ginecologo per avere le giuste informazioni. Quali sono le domande delle donne? Sicuramente la prima riguarda la modalità di contagio, ma anche il timing del contatto e la durata dell'infezione prima della manifestazione clinica. La donna deve essere poi rassicurata che l'infezione da HPV non significa necessariamente "malattia"; il 70% delle infezioni infatti tende a risoluzione spontanea entro un anno, soprattutto nelle donne più giovani e per i tipi virali a basso rischio. Ovviamente, presa coscienza dell'infezione, le donne chiedono al medico come affrontare l'infezione virale: in questo ambito il ginecologo deve spiegare alla donna che elevata è la possibilità di regressione spontanea e che le terapie attualmente disponibili eliminano solo le lesioni causate da virus e non l'infezione (per l'infezione non esistono trattamenti). Va sempre raccomandato l'uso del profilattico alla luce del ruolo comunque parzialmente protettivo nei con-

fronti del Papillomavirus Umano, ma soprattutto delle altre malattie sessualmente trasmesse (MST). Il ruolo del ginecologo, quindi, è quello di una presa in cura globale della donna per una patologia che coinvolge diversi aspetti della vita della donna. Per far questo, il ginecologo necessita di metodo, formazione specifica e tempo. Sicuramente l'avvento della vaccinazione, ha concluso il Dott. Raspagliesi, costituirà un momento di rivoluzione nella storia naturale dell'infezione e delle problematiche associate.

## INFEZIONE DA HPV E RIPRODUZIONE

Il Prof. Antonino Perino (Dipartimento Materno-Infantile, Università degli Studi di Palermo) ha analizzato le sequele dell'infezione da Papillomavirus Umano sulla vita riproduttiva della donna. Relativamente al trattamento delle lesioni intraepiteliali o delle lesioni cervicali invasive precoci una recente metanalisi ha riportato un significativo aumento di rischio di parto pretermine e di basso peso alla nascita dopo la conizzazione a lama fredda. Anche tecniche ritenute generalmente meno cruente, come la LLETZ/LEEP o la laser conizzazione, possono comportare un aumento del rischio, mentre l'ablazione laser sembrerebbe meno rischiosa sui successivi outcomes riproduttivi. In sintesi, nel caso di lesioni di basso grado in giovani donne desiderose di prole, dovrebbe essere sempre raccomandata una corretta informazione sul pur limitato rischio di morbilità ostetrica e sulla possibilità, nei casi a basso rischio di progressione, di posporre il trattamento sorvegliando l'evoluzione della lesione.

Una conseguenza rara ma non del tutto infrequente della patologia da Papillomavirus Umano di interesse ostetrico è la JORRP (Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis). L'esordio si definisce giovanile se avviene nei primi 10 anni di vita; le formazioni invadono le vie aeree costringendo a frequenti interventi ablativi, che in assenza di trattamenti medici e a fronte dell'elevato tasso di recidive possono arrivare fino a 600 interventi con conseguenze umane ed economiche incalcolabili. In alcuni casi la patologia tende nel tempo a coinvolgere altre regioni anatomiche, come il pol-

monone, con esiti letali. I tipi di Papillomavirus Umano implicati nella JORRP sono il 6 e l'11 (i cosiddetti virus a basso rischio) e la storia materna positiva per condilomi genitali comporta un rischio 231,4 volte maggiore di sviluppare la JORRP. Tra le donne con condilomi, un travaglio prolungato (superiore alle 10 ore) raddoppia il rischio di malattia, ma il taglio cesareo non risulta protettivo contro la papillomatosi respiratoria.

Alla luce del prossimo impiego su larga scala del nuovo vaccino quadrivalente, il Prof. Perino ha presentato infine i dati sulle gravidanze insorte durante lo sviluppo clinico del vaccino. Malgrado il vaccino si sia dimostrato non teratogeno (i protocolli clinici non prevedevano la vaccinazione di donne in gravidanza), tuttavia nell'ampio database di pazienti studiate (più di 25.000 donne in tutto il mondo) sono state registrate più di 1.000 gravidanze nel gruppo delle donne vaccinate e circa 1.000 nel gruppo placebo. La percentuale di complicanze della gravidanza, perdite fetali o malformazioni, non è stata diversa nei due gruppi e simile a quanto riportato in letteratura per la popolazione generale. Anche per i casi in allattamento non vi sono state segnalazioni.

## LO STUDIO FUTURE: DALLO SVILUPPO CLINICO ALL'APPROVAZIONE EUROPEA DEL VACCINO

Nell'ambito del Simposio, un compito impegnativo per la Dott.ssa Ankica Lukic (Università degli Studi di Roma "La Sapienza" Azienda Ospedaliera Sant'Andrea), è stato quello di presentare, in qualità di sperimentatrice dello studio FUTURE I, le diverse fasi dello sviluppo clinico che hanno portato alla recente approvazione europea del vaccino quadrivalente. Il gruppo italiano che ha partecipato alla sperimentazione di fase III comprendeva oltre all'Ospedale S. Andrea di Roma (Prof. Massimo Moscarini), il Dipartimento di Malattie Infettive Ospedali Riuniti di Brescia (Prof. Giampiero Carosi), l'Istituto Regina Elena di Roma (Dott. Luciano Mariani), il Dipartimento Materno-Infantile Università degli Studi di Palermo (Prof. Antonino Perino) e l'Istituto Nazionale Tumori di Napoli (Prof. Stefano Greggi).

## L'HPV e la salute...

segue da pag. 18

Tabella 1 - Dati clinici Per Protocol\* - Endpoints primari.

Studio clinico	Endpoint Primario	n	Efficacia (CI 95%)	Casi
FUTURE I	CIN 1-3 o AIS HPV 6, 11, 16 or 18 correlati	5,442	100% (87-100)	37 (tutti placebo)
FUTURE I	VIN 1-3, VaIN 1-3 Condilomi genitali HPV 6, 11, 16 o 18 correlati	5,442	100% (88-100)	40 (tutti placebo)
FUTURE II	CIN 2/3 o AIS HPV 16 or 18-correlati	12,157	100% (76-100)	21 (tutti placebo)
Analisi combinata	CIN 2/3 o AIS HPV 16 or 18-correlati	20,541	100% (93-100)	53 (tutti placebo)
Analisi combinata	VIN 2/3 e VaIN 2/3 HPV 16 or 18-correlati	18,150	100% (56-100)	10 (tutti placebo)

\*Analisi di efficacia Per Protocol per HPV 6, HPV 11, HPV 16, HPV 18: Soggetti negativi per i tipi di HPV in studio al giorno 1; soggetti che NON si sono infettati nel periodo della vaccinazione, soggetti che NON hanno violato il protocollo, soggetti che hanno ricevuto tutte e 3 le dosi, valutazione dal mese 7 (1 mese dopo la 3° dose).

Il nuovo vaccino è un prodotto della più avanzata ricerca biotecnologica. Su cellule di lievito con metodica del DNA ricombinante si stimola la produzione di L1 (proteina maggiore del capsid virale) che, una volta prodotta in quantità sufficiente, si autoassembla ricreando le VLP (*Virus Like Particles*), capsidi proteici vuoti, del tutto simili al virus, quindi in grado di stimolare la risposta immune dell'organismo, ma prive di materiale genetico, e quindi incapaci di dare infezione.

Le fasi iniziali dello sviluppo clinico del vaccino quadrivalente hanno visto la dimostrazione di efficacia prima del vaccino monovalente contro il Papillomavirus 16 e poi, attraverso uno studio di dosi scalari, della formulazione definitiva del vaccino quadrivalente contro i tipi 6, 11, 16 e 18.

Per la fase III, in accordo con le raccomandazioni dell'OMS e della FDA americana, è stato scelto come endpoint surrogato per valutare l'efficacia del vaccino contro il carcinoma del collo dell'utero, un endpoint clinico: prevenzione delle lesioni precancerose cervicali (CIN 2/3). Gli studi clinici si sono svolti in 33 Paesi in tutto il mondo, su un campione complessivo di più di 25.000 donne da 16 a 26 anni, che ricevevano tre dosi intramuscolari di vaccino quadrivalente o di placebo il giorno 0, dopo 2 mesi e dopo 6 mesi. Importante segnalare la procedura centralizzata di definizione del caso con lettura dei campioni da parte di un panel di esperti. Relativamente all'endpoint clinico descritto in precedenza, un'analisi combinata *Per Protocol* degli studi di fase II e fase III (follow up medio 20 mesi) mostra 53 casi di CIN2/3 o AIS correlati ai tipi 16 e 18 nel gruppo placebo (n=8460)

rispetto a 0 casi nel gruppo vaccino (n=8487) con un'efficacia del 100% (Intervallo di confidenza 95%: 93-100%). L'efficacia clinica del 100% nei confronti degli endpoint primari dei diversi protocolli è stata confermata nello studio FUTURE I (lesioni genitali esterne, VIN, VaIN e CIN di ogni grado/AIS), FUTURE II (lesioni CIN 2/3) (Tab. 1).

Un interessante aspetto riguarda un'analisi combinata di diversi studi rispetto alle lesioni precancerose vulvari e vaginali di grado 2/3 con 10 casi nel gruppo delle donne che hanno ricevuto placebo (n= 8667), e 0 casi nelle donne vaccinate (n= 8641) nell'analisi *Per Protocol* ad un follow up di 18 mesi (Tab. 1).

Fondamentale per portare all'indicazione del vaccino è stato lo studio di bridging sugli adolescenti (9-15 anni) sia maschi che femmine, sui quali ovviamente non era possibile raccogliere dati clinici, ma nei quali la risposta immunogenetica è risultata addirittura superiore a quella ottenuta nelle giovani donne. La corrente indicazione preventiva del vaccino quadrivalente (tipi 6, 11, 16 e 18) è compresa tra i 9-26 anni d'età, di cui 9-15 per bambini e adolescenti indipendentemente dal sesso e 16-26 nelle giovani donne.

Per quanto riguarda l'immunogenicità, le curve di andamento dei titoli anticorpali mostrano un tasso di sierconversione in più del 99,5% dei casi e un rialzo da 10 a 40 volte maggiore rispetto alla risposta all'infezione naturale, con livelli anticorpali che decrescono nel tempo, ma raggiungono un plateau di ~1 log inferiore al picco che si mantiene costante.

I risultati del notevolissimo database (più di 25.000 soggetti) di safety del prodotto, dimostrano la sicurezza

d'impiego del vaccino, con eventi avversi paragonabili nel gruppo dei vaccinati rispetto a placebo, sostanzialmente come reazioni lievi-moderate al sito d'iniezione.

## L'INTEGRAZIONE TRA SCREENING E VACCINAZIONE

Il Prof. Stefano Greggi (Istituto Nazionale Tumori di Napoli) ha presentato "Lo scenario della prevenzione del cervicocarcinoma all'arrivo della vaccinazione anti-HPV". I benefici dell'introduzione dello screening sul carcinoma del collo dell'utero sono chiaramente visibili in tutti i Paesi in cui la prevenzione secondaria è attiva. In Italia l'incidenza è scesa da 15 casi/100.000 negli anni 50 a 10.2 su 100.000 nel 2000. Permangono tuttavia ancora alcune criticità come i tassi di copertura subottimali, la variabilità nelle modalità d'offerta e d'organizzazione dei vari programmi di screening in Europa e anche nel nostro Paese. I dati del GISCi evidenziano infatti un'attivazione buona ma a macchia di leopardo nelle varie regioni e un'adesione altrettanto disomogenea cui, in alcuni casi, può collaborare anche lo screening opportunistico. Tra le criticità dobbiamo contemplare anche i costi dell'intero sistema di prevenzione secondaria (della diagnosi, del management e dell'eventuale successivo trattamento). Le stime d'incidenza attuali manifestano ancora un'importante presenza di cervicocarcinoma, anche in Paesi dove lo screening è una realtà storicamente nota come l'area scandinava, in cui alcuni studi registrano un incremento d'incidenza nelle fasce d'età 30-39 anni, accompagnati da un incremento del tasso di sieropositività per HPV 16, non spiegabile solo con i mutati costumi sessuali negli ultimi trent'anni.

L'era del vaccino che attualmente si apre, ci aiuta a ripensare al nostro intervento nella prevenzione anche in un'ottica d'ottimizzazione d'uso delle risorse. L'integrazione tra prevenzione primaria (vaccinazione) e prevenzione secondaria (screening) è l'unica via percorribile in considerazione della copertura del 70% dei casi di carcinoma del collo dell'utero con il vaccino attualmente registrato, e della lunga latenza delle malattie. Addirittura la vaccinazione potrebbe portare ad un aumento delle conoscenze sul virus e sulla patologia, e ad una maggiore motivazione e attenzione da parte delle donne. Donne che, da ricerche di mercato condotte in Europa, nell'85% dei casi vorrebbero essere vaccinate proprio dal ginecologo, categoria me-

dica che risulta la più interessata al vaccino. Una riflessione finale per i Paesi in via di sviluppo dove risulta storicamente più difficile impostare campagne regolari di screening che siano poi seguite dalla popolazione e dove è assolutamente necessario quindi facilitare, come si sta già facendo, l'utilizzo del vaccino.

## L'IMPATTO DELLA VACCINAZIONE

L'ultima relazione del Simposio è stata quella del Dott. Luciano Mariani (Istituto Regina Elena di Roma) che ha trattato l'impatto che potrà avere la vaccinazione sulle patologie da HPV: come un'opportunità notevole per la salute della donna possa trasformarsi in beneficio "tangibile".

La vaccinazione è l'esempio di un efficace strumento di salute che oltre a portare benefici sul piano individuale, si trasla su tutto l'impianto sociale. I vaccini sono stati l'investimento di salute pubblica che ha portato i più ampi vantaggi nella lotta contro alcune malattie (ad es., eradicazione del vaiolo).

Il nuovo vaccino quadrivalente (HPV 6, 11, 16 e 18) è una realtà in molti Paesi del mondo e oggi anche in Europa, dove ha ricevuto l'autorizzazione lo scorso 20 settembre. Il vaccino è indicato per la prevenzione della displasia di alto grado del collo dell'utero (CIN 2/3), del carcinoma del collo dell'utero, delle lesioni displastiche di alto grado della vulva (VIN 2/3) e delle lesioni genitali esterne (condilomi acuminati) causate dal Papillomavirus Umano (HPV) tipi 6, 11, 16 e 18.

Quale strategia suggerire per ottimizzare il beneficio che potrà venire da questo vaccino? Dipenderà dalle diverse aree geografiche, dal tipo di popolazione, dalla copertura raggiunta, dalla possibilità di seguire il follow up della vaccinazione e dallo screening in atto. Quali saranno le fasce di popolazione da vaccinare in primis? Sicuramente il maggior beneficio si ottiene in epoca pre-coitarca ma c'è un razionale anche per altre fasce d'età post-coitarca, ad es., 25 anni. Dai dati di prevalenza di HPV, infatti, anche in questa fascia d'età è elevato il numero (~75%) di donne *naïve* ai tipi 16 e 18. È comunque da considerare che nel caso di positività per un tipo vaccinale, la vaccinazione conferisce protezione verso tutti gli altri tipi contenuti nel vaccino, con benefici oncologici (nel caso di donna *naïve* a 16 o 18) o anche non oncologici (per i tipi 6 e 11).

La possibilità di *catch-up* vaccinale

segue a pag. 20

## L'HPV e la salute...

segue da pag. 19

dopo l'inizio dell'attività sessuale trova consensi da parte del CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), dell'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) e della comunità scientifica: i modelli mettono infatti in evidenza che tale approccio apporterebbe un'importante velocizzazione nell'evidenziazione dei benefici vaccinali nella pratica clinica.

La dimensione numerica di tale beneficio dipende dalla prevalenza dei tipi di HPV e delle patologie ad essi associate; se il cancro è la punta dell'iceberg, le lesioni precancerose e le lesioni potenzialmente precancerose che impegnano la Sanità nel management e nel follow up di tali pazienti ne sono la base ossia con benefici numericamente molto più rappresentativi. Infatti, se valutiamo i costi medici diretti per le patologie da HPV, il 90% sono dovuti alla prevenzione e solo il 10% al trattamento, e la correlazione tra spesa e gravità risulta direttamente proporzionale.

Sicuramente con l'avvento del vaccino ci sono degli argomenti che sono comunque da considerare:

1) la cross protezione: attualmente per il vaccino quadrivalente sono presenti dati di produzione di anticorpi neutralizzanti verso altri tipi virali (31, 45) non contenuti nel vaccino, ma correlati filogeneticamente. Per tradurre in cross protection questa cross neutralization sono necessari tuttavia i dati di protezione clinica;

2) la durata della protezione: i modelli applicati alle curve dei titoli anticorpali oggi disponibili ci rassicurano sulla lunga durata della vaccinazione;

3) lo screening: come già accennato, lo strumento dello screening sarà fondamentale per la riuscita della vaccinazione con la necessità di registrare il dato vaccinale nello screening, e quindi un'integrazione dell'anagrafe vaccinale negli archivi di screening, e la necessità di monitorare la performance citologica.

Sicuramente la presenza del vaccino per il Papillomavirus Umano nel panorama della prevenzione oncologica offre una opportunità unica per (ri)disegnare la strategia globale di protezione del carcinoma del collo dell'utero mediante l'integrazione tra prevenzione primaria e secondaria, affidando al ginecologo un ruolo centrale di riferimento per la donna.

(testo a cura di Ankica Lukic  
II Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Università degli Studi di Roma  
"La Sapienza"  
UOC Ginecologia,  
Azienda Ospedaliera S. Andrea)

## Collaborazione internazionale

## Isterectomia senza ovariectomia: quando è opportuno lasciare a una donna le sole ovaie?

W.H. PARKER, M.S. BRODER E J.S. BEREK  
Los Angeles

*Se non c'è un cancro, perché asportare le ovaie di una donna durante l'isterectomia? Il minor rischio di carcinoma ovarico è superiore alle conseguenze dell'eliminare gli ormoni protettivi secreti da questi organi sani? Un gruppo di ricercatori presenta alcune conclusioni che fanno pensare*

I ginecologi hanno per lungo tempo suggerito che l'ovariectomia profilattica è il modo migliore per ridurre l'incidenza del carcinoma ovarico (1). Infatti, i dati disponibili indicano che negli Stati Uniti l'ovariectomia di routine nelle donne ultraquarantenni che sono state o sono isterectomizzate per condizioni benigne salverebbe ogni anno circa 1.000 di tali donne dall'aver un cancro dell'ovaio (2). Con la generale accettazione di questa nozione, la percentuale di isterectomie accompagnate da ovariectomia bilaterale è più che raddoppiata, dal 25% nel 1965 al 55% nel 1999. Delle 600.000 isterectomie praticate ogni anno negli Stati Uniti, circa 300.000 sono accompagnate da annessiectomia bilaterale profilattica. Il carcinoma ovarico è una malattia difficile da trattare, perché difficile è diagnosticarlo prima che abbia dato metastasi, e nel suo stadio avanzato è troppo spesso fatale. Ma se si escludono le donne appartenenti a famiglie ad alto rischio – ad esempio, quelle con mutazioni note *BRCA1* o *BRCA2* della linea germinale –, il cancro dell'ovaio è una neoplasia maligna relativamente rara. All'età di 50 anni, soltanto ad una donna su 1.500 verrà diagnosticato un carcinoma ovarico, e a 70 anni, l'età della massima incidenza, la neoplasia verrà riscontrata in 1 soltanto su 400 (Tab. 1). Infatti, il cancro ovarico è molto meno frequente di quelli del polmone, del colon o della mammella. Sebbene circa 15.000 donne muoiano ogni anno per cancro dell'ovaio, 68.000 muoiono per cancro del polmone, 28.000 per cancro del colon, e 42.000 per cancro della mammella. E, cosa significativa, 479.000 donne muoiono ogni anno per malattie cardiache, e 48.000 entro un anno dalla frattura del femore (Tab. 2). La mortalità cumulativa lifetime per carcinoma ovarico dopo isterectomia per affezioni benigne è dello 0,47%, os-

sia meno di 1 su 200. Questa proporzione è più bassa di quella, spesso affermata, di un rischio lifetime di 1:70, un numero che comprende le donne con le mutazioni *BRCA1* o *BRCA2* o altre ancora della linea germinale.

Le donne vivono più a lungo, con un'aspettativa di vita che è in media di 78 anni, e i problemi di salute a lungo termine sono importanti. Quando si considerano tutti i potenziali benefici dell'asportazione delle ovaie di una paziente, si devono anche considerare quelli della loro conservazione, tra cui il più basso rischio di fratture osteoporotiche e di coronaropatie, come vedremo in seguito.

Nonostante queste importanti preoccupazioni per quanto concerne la salute, molte donne si rendono conto di non possedere sufficienti informazioni sui rischi e i benefici a lungo termine che le aiutino a prendere una decisione riguardo all'asportazione profilattica delle ovaie quando si sottopongono ad un intervento di isterectomia per un'affezione benigna (3). Una recente analisi decisionale relativa a donne con mutazio-

Tabella 1 - Incidenza annua di carcinoma ovarico per gruppo di età

A 40 anni	1 su	2.500
A 50 anni	1 su	1.500
A 60 anni	1 su	600
A 70 anni	1 su	400
A 80 anni	1 su	400

Fonte: SEER 12 incidenza e mortalità, 1993-2001, follow-back year 1992. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program DevCan database. National Cancer Institute, DCCPS Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch; 2004.

Tabella 2 - Mortalità annua

Cardiopatía coronarica	479.000
Ictus	96.000
Cancro del polmone	68.000
Pneumopatie croniche	66.000
Malattia di Alzheimer	45.000
Cancro della mammella	42.000
Diabete	39.000
Incidenti	39.000
Polmonite e influenza	36.000
Cancro coloretale	28.000
Cancro dell'ovaio	15.000

Fonte: Morti: dati finali per il 2003, National Vital Statistics Report 2006; 54: 13, [http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr54/nvsr54\\_13.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr54/nvsr54_13.pdf)

ni ereditarie *BRCA1/2* e ad alto rischio di carcinoma ovarico (e della mammella) ha rivelato che l'ovariectomia profilattica era chiaramente benefica una volta superata l'età fertile (4). Non è stata invece formulata alcuna raccomandazione per le donne a rischio medio di cancro ovarico.

La maniera ideale per studiare questo aspetto sarebbe quella di un trial prospettico randomizzato. Tuttavia, per essere valido dal punto di vista statistico e fornire risultati significativi, uno studio di questo tipo richiederebbe l'arruolamento di 8.000 donne e la loro randomizzazione ad ovariectomia o a conservazione delle ovaie, e un periodo di follow-up di 40 anni. È quindi improbabile che gli esiti possano essere mai studiati in questo modo.

### PERCHÉ CONSERVARE LE OVAIE DOPO LA MENOPAUSA?

Nondimeno, vi sono solide prove che il rischio di sviluppare un cancro dell'ovaio, dopo una isterectomia praticata

segue a pag. 21

## Isterectomia senza...

segue da pag. 20

per affezioni benigne, è del 40% più basso di quello atteso in base alla sua prevalenza nella popolazione generale (5-7). Poiché la riduzione del rischio di cancro dell'ovaio persiste per 10-20 anni dopo l'intervento, questo effetto non è il risultato di un bias di screening. Tra le teorie avanzate per spiegare questo diminuito rischio vi sono il blocco del reflusso verso le ovaie di cancerogeni quali tessuto endometriale, virus del papilloma umano (HPV, *Human Papilloma Virus*) o talco (8, 9) attraverso le vie genitali, e la distruzione di tessuto di tali vie durante l'intervento chirurgico, con rilascio di antigeni che danno origine alla formazione di anticorpi (MUC1, *Mucin-like 1 protein*) diretti contro le cellule cancerose dell'ovaio (10).

L'ovariectomia prima della menopausa provoca una immediata e significativa perdita di tutti gli ormoni ovarici. Dopo la menopausa, un ovaio normale continua a produrre androstenedione e testosterone in quantità significative fino all'età di 80 anni (11). Nelle donne in postmenopausa, questi androgeni sono convertiti principalmente in estrogeni nel tessuto adiposo, nel muscolo e nella cute. Come ci si potrebbe aspettare, dopo l'ovariectomia le donne in menopausa hanno livelli plasmatici di androstenedione e testosterone significativamente più bassi di quelle con menopausa naturale (12).

Sia gli estrogeni che gli androgeni inibiscono il riassorbimento osseo, e gli androgeni aumentano la formazione di osso. Nelle donne in postmenopausa, i livelli ematici di testosterone ed estradiolo sono correlati alle fratture di femore (13,14). In uno studio è stato osservato che, dopo un follow-up medio di 16 anni, le donne che all'epoca dell'ovariectomia erano in postmenopausa avevano il 54% in più di fratture osteoporotiche, rispetto alle donne con ovaie intatte (15). Uno studio prospettico ha rivelato che nelle donne ultrasessantenni la mortalità dopo fratture di femore in seguito a traumi di lieve entità era raddoppiata [odds ratio (OR), 2,18; intervallo di confidenza (IC) al 95%, 2,03-2,32] (16).

L'ovariectomia aumenta anche il rischio di malattie cardiovascolari, che nelle donne costituiscono la principale causa di morte. L'ovariectomia dopo i 50 anni aumenta del 40% il rischio di infarto miocardico [rischio relativo (RR), 1,4; IC 95%, 1,0-2,0] rispetto ai controlli (17). Altri elementi indiretti suffragano questa conclusione. I dati della *Women's Health Initiative* (WHI) dimostrano che l'isterectomia con annessiectomia è un predittore indipendente del rischio di Framingham di infarto miocardico o di morte coronarica (18). Un'arteriosclerosi coronarica più grave è stata riscontrata all'autopsia di donne che avevano subito l'asportazione bilaterale delle ovaie (19). E una me-

nopausa precoce, sia naturale che chirurgica, si associa ad una maggiore aterosclerosi subclinica, e questo reperto è stato messo in relazione con il rischio di eventi clinici cardiaci (20, 21).

### CONFRONTARE BENEFICI E RISCHI

Pesare i benefici degli ormoni ovarici contro il rischio di carcinoma ovarico è stato un compito difficile per le donne e per i loro medici. In genere, qualsiasi vantaggio a lungo termine per la salute è stato posto in secondo piano dallo spettro del cancro ovarico.

Per chiarire rischi e benefici dell'ovariectomia, abbiamo usato un modello computerizzato di analisi decisionale di Markov, che aiuta a prendere decisioni mediche complesse quando ci sono condizioni incerte (22). Innanzitutto abbiamo passato in rassegna la letteratura medica, alla ricerca di studi che avessero esaminato l'incidenza e la mortalità di cinque condizioni che sembrano essere correlate agli ormoni ovarici: cardiopatia coronarica, cancro dell'ovaio, cancro della mammella, ictus e frattura di femore, nonché dati sulla mortalità da tutte le altre cause (Fig. 1). Abbiamo poi cercato i dati sul rischio relativo di sviluppare queste cinque condizioni nelle donne le cui ovaie erano state asportate o conservate tra le età di 40 e 75 anni. Abbiamo quindi calcolato le stime del rischio per intervalli di 5 anni fino a quando le donne del nostro modello erano decedute o avevano raggiunto l'età di 80 anni. Abbiamo scelto deliberatamente di misurare la mortalità, in quanto mancano dati affidabili per quantificare la morbosità o la qualità di vita.

I dati di incidenza e mortalità nella popolazione generale per le cinque condizioni prescelte sono stati derivati dal database SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) e dal *National Center for Health Statistics* (23, 24). I dati di mortalità per tutte le cause relativi alle donne (escludendo le nostre cinque condizioni specifiche) sono stati ricavati dai *National Vital Statistics Reports* (25). La differenza di mortalità chirurgica dopo isterectomia isolata e isterectomia con annessiectomia era trascurabile, ed è stata omessa dal modello.

I rischi relativi di morire per una delle cinque condizioni dopo ovariectomia o conservazione delle ovaie sono stati calcolati sulla base degli studi pubblicati. L'isterectomia isolata riduce in media del 46% il rischio di carcinoma ovarico (5-7). Tale rischio dopo ovariectomia bilaterale è dello 0%. Il rischio di infarto miocardico nelle donne ovariectomizzate prima dell'età di 55 anni è doppio rispetto a quello basale (RR, 2,2; IC 95%, 1,2-4,2). Tra i 55 e i 65 anni, il rischio di cardiopatia coronarica si riduceva del 6% per ogni anno di differimento dell'ovariectomia dopo la menopausa (26). Poiché non sono stati reperiti dati applicabili alle donne ultrasessantacinquenni, il rischio relativo di infarto miocardico di queste donne è stato convenzionalmente ritenuto uguale a 1,0.

La mortalità per fratture osteoporotiche del femore nella popolazione generale è stata calcolata moltiplicando l'incidenza annua per la letalità (27). È stato dimostrato che le donne ovariectomizzate dopo l'età di 49 anni presentavano un aumento del 50% del rischio di fratture di femore, e poiché non siamo riusciti a trovare alcuno studio importante relativo a donne di età compresa tra 40 e 49 anni, abbiamo convenzionalmente as-

sunto che il rischio relativo fosse analogo (15). I dati di mortalità per ictus nella popolazione generale sono noti, ma nessuno studio ha esaminato il rischio relativo dopo ovariectomia, e noi abbiamo presunto che esso sia uguale in entrambi i gruppi. Le donne che erano state ovariectomizzate prima dei 50 anni avevano una riduzione del 50% del cancro della mammella nei 10 anni successivi all'intervento chirurgico, mentre nessuna riduzione del rischio è stata osservata in quelle operate dopo tale età (28).

Gli effetti della terapia estrogenica sulle cinque condizioni si basavano sul braccio a soli estrogeni dello studio WHI (29). Tale studio non ha riportato i rischi in base alla presenza o all'assenza delle ovaie, e pertanto ne abbiamo utilizzato i dati per entrambi i gruppi di donne. Tuttavia, il WHI ha trovato che la terapia estrogenica riduceva le fratture di femore di 6 per 10.000 anni-donne, aumentava il rischio di ictus di 12 per 10.000 anni-donne, e non si associava ad un maggior rischio di cancro della mammella, e nel nostro modello abbiamo utilizzato questi dati.

### CIÒ CHE LA NOSTRA RICERCA HA RIVELATO

Nelle donne isterectomizzate con conservazione delle ovaie tra le età di 50 e 54 anni, ad esempio, e che sono a medio rischio di carcinoma ovarico, cardiopatia coronarica, osteoporosi, cancro della mammella e ictus, la probabilità di sopravvivere all'età di 80 anni era del 62,46% (senza terapia estrogenica), rispetto al 53,88% di quelle in cui era stata praticata anche l'ovariectomia

segue a pag. 22

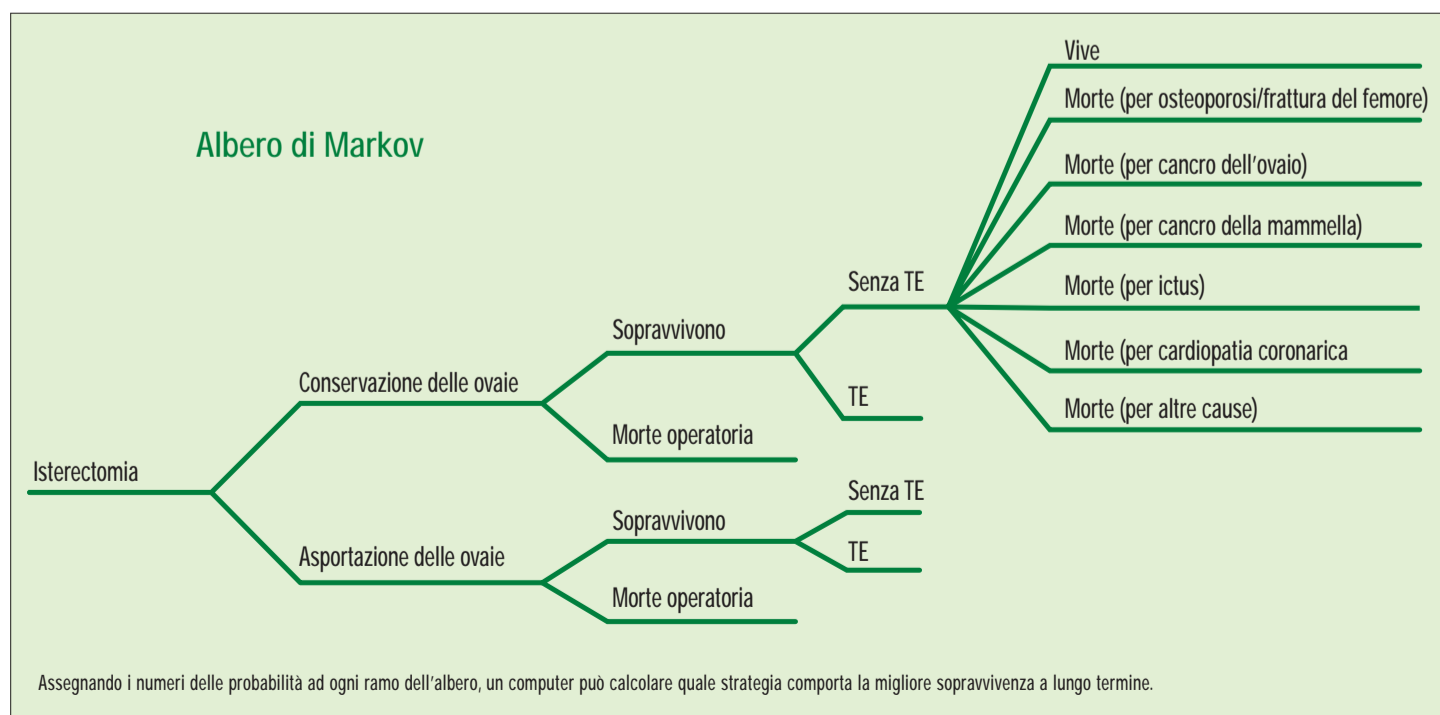
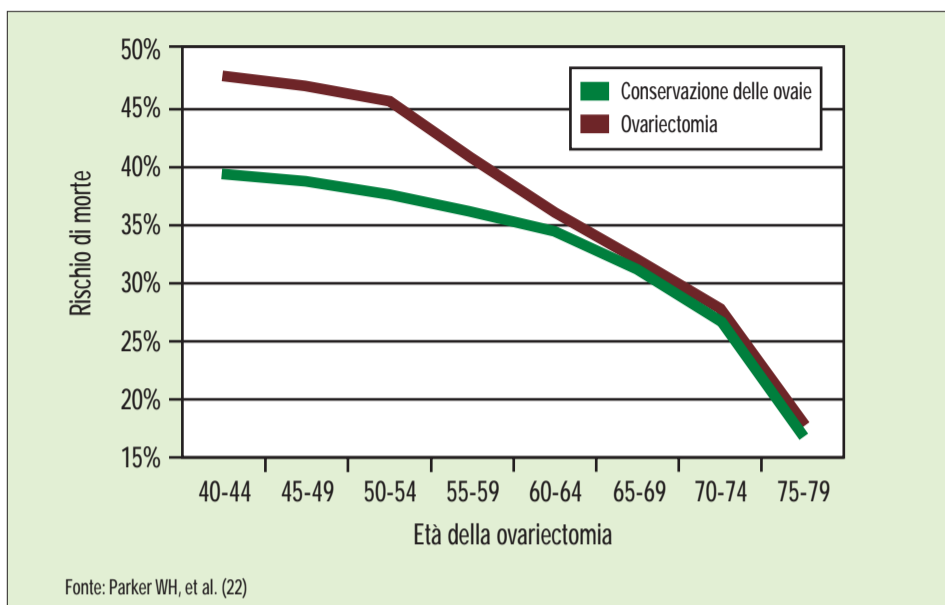


Figura 1 - Come un computer considera l'isterectomia - con e senza ovariectomia.



## Isterectomia senza...

segue da pag. 21



Fonte: Parker WH, et al. (22)

**Figura 2** - Rischio di morte all'età di 80 anni per le non-utilizzatrici della TE, quale funzione dell'età al momento della ovariectomia, con IC 95%

(senza terapia estrogenica) (Fig. 2). Questa differenza di sopravvivenza dell'8,5% è principalmente dovuta al minor numero di donne che muoiono per cardiopatia coronarica (15,95% vs 7,57%) e per fratture di femore (4,96% vs 3,38%), superando la mortalità dello 0,47% per neoplasia ovarica dopo isterectomia semplice per affezioni benigne. Se l'intervento chirurgico viene eseguito tra i 55 e i 59 anni di età, il vantaggio in termini di sopravvivenza è del 3,92%. Dopo i 64 anni di età non vi è differenza significativa di sopravvivenza. Un'analisi della sensibilità è stata eseguita variando i RR in base al range di dati da noi reperiti in letteratura, ma in nessun caso ha dimostrato che l'ovariectomia migliorava la sopravvivenza.

In un ipotetico gruppo di 4.000 donne di età compresa tra 50 e 54 anni, sottoposte a isterectomia con annessiectomia (assumendo che esse non vengano trattate con estrogeni), la nostra analisi predice 343 morti in eccesso (in gran parte per cardiopatia coronarica). Perché il rischio di cancro ovarico superi i rischi di cardiopatia coronarica e di frattura di femore dopo ovariectomia, i decessi per cardiopatia coronarica dovrebbero essere del 5% inferiori alle nostre stime, e quelli per fratture di femore inferiori del 70%. (La terapia estrogenica, pur migliorando la sopravvivenza nelle donne ovariectomizzate, non eguaglia ancora la sopravvivenza che si osserva nelle donne che hanno conservato le proprie ovaie).

\* \* \*

Poiché il carcinoma ovarico è una causa di morte relativamente rara, e le cardiopatie sono invece relativamente frequenti, i nostri dati dimostrano che nelle donne a rischio medio di questa neoplasia è meglio, al momento dell'isterectomia per affezioni benigne, rispar-

miare le ovaie.

Sebbene i problemi relativi alla qualità di vita siano di grande importanza per le donne, non disponevamo di sufficienti dati per includerli nel nostro modello. Nelle donne in premenopausa, e in alcune di quelle in postmenopausa, l'ovariectomia può provocare l'improvvisa comparsa di vampate di calore e di disturbi dell'umore, se non vengono assunti estrogeni. Altri problemi possono essere un declino del benessere e delle funzioni cognitive, una cattiva qualità del sonno, una depressione, o la diminuzione del desiderio sessuale e della frequenza dei rapporti (30).

Mentre la terapia estrogenica può ridurre sia i rischi che i sintomi, dopo il WHI molte donne hanno sospeso il trattamento ormonale, e sono meno quelle che oggi lo iniziano al momento della menopausa (21, 31).

Gli studi dimostrano anche che il numero di pazienti che dopo 12 mesi assumono ancora statine o bifosfonati è inferiore al 20%. Pertanto, qualsiasi supposizione che il trattamento medico possa migliorare queste condizioni dopo l'ovariectomia è discutibile.

La nostra ricerca indica che i chirurghi devono essere molto cauti riguardo alla esecuzione della ovariectomia profilattica nella maggior parte delle donne che sono a basso rischio di sviluppare un carcinoma ovarico e hanno un'età <65 anni. Le linee-guida cliniche sul trattamento pubblicate nel 1999 dall'*American College of Obstetricians and Gynecologists* raccomandavano che "la decisione di eseguire l'ovariectomia profilattica deve basarsi non solo sull'età della paziente, ma anche su altri fattori che soppesino il rischio individuale di sviluppare il cancro dell'ovaio contro la perdita della funzione ovarica" (32). È auspicabile che i nostri risultati favoriscano il dialogo tra le donne ed i loro medici sui rischi potenziali che possono derivare dalla ovariectomia, e aiutino le

pazienti a considerare sia la conservazione delle ovaie che l'annessiectomia.

## BIBLIOGRAFIA

- Gibbs EK. Suggested prophylaxis for ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1971; 111: 756-765.
- Sightler SE, Boike GM, Estape RE, et al. Ovarian cancer in women with prior hysterectomy: a 14-year experience at the University of Miami. *Obstet Gynecol.* 1991; 78: 681-684.
- Bhavnani V, Clarke A. Women awaiting hysterectomy: a qualitative study of issues involved in decisions about oophorectomy. *BJOG.* 2003;110:168-174.
- Armstrong K, Schwartz JS, Randall T, et al. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: a decision analysis. *J Clin Oncol.* 2004;22:1045-1054.
- Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. *JAMA.* 1993;270:2813-2818.
- Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol.* 1992; 136: 1184-1203.
- Irwin KL, Weiss NS, Lee NC, et al. Tubal sterilization, hysterectomy, and the subsequent occurrence of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol.* 1991;134:362-369.
- Whittemore AS, Wu M, Paffenbarger RS Jr, et al. Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol.* 1988;128: 1228-1240.
- Yang HJ, Liu VW, Tsang PC, et al. Comparison of human papillomavirus DNA levels in gynecological cancers: implication for cancer development. *Tumour Biol.* 2003;24:310-316.
- Cramer DW, Titus-Ernstoff L, McLoanin JR, et al. Conditions associated with antibodies against the tumor-associated antigen MUC1 and their relationship to risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention.* 2005;14:1125-1131.
- Sluijmer AV, Heineman MJ, De Jong FH, et al. Endocrine activity of the postmenopausal ovary: the effects of pituitary down-regulation and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2163-2167.
- Vermeulen A. The hormonal activity of the postmenopausal ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;42: 247-253.
- Cummings SR, Browner WS, Bauer D, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *N Engl J Med.* 1998; 339:733-738.
- Davidson BJ, Ross RK, Paganini-Hill A, et al. Total and free estrogens and androgens in postmenopausal women with hip fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54:115-120.
- Melton LJ 3rd, Khosla S, Malkasian G, et al. Fracture risk after bilateral oophorectomy in elderly women. *J Bone Miner Res.* 2003;18:900-905.
- Keene GS, Parker MJ, Pryor GA. Mortality and morbidity after hip fractures. *BMJ.* 1993;307:1248-1250.
- Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1987; 316: 1105-1110.
- Hsia J, Barad D, Margolis K, et al. Usefulness of prior hysterectomy as an independent risk predictor of Framingham risk score (The Women's Health Initiative). *Am J Cardiol.* 2003;92:264-269.
- Wuest JH Jr, Dry TJ, Edwards JE. The degree of coronary atherosclerosis in bilaterally oophorectomized women. *Circulation.* 1953;7:801-809.
- Mack WJ, Slater CC, Xiang M, et al. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertil Steril.* 2004;82:391-397.
- Hodis HN, Mack WJ. Atherosclerosis imaging methods: assessing cardiovascular disease and evaluating the role of estrogen in the prevention of atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2002;89:19E-27E.
- Parker WH, Broder MS, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol.* 2005;106:219-226.
- SEER Cancer Statistics Review. Probability of developing or dying of cancer, 1999-2001. (2003 submission.)
- CDC/NCHS, National Vital Statistics System, Table HIST002R\_2. Death rates from 113 selected causes, by 5-year age groups, race and sex: United States, 1979-1998 (P336, ischemic heart disease (410-414, 429.2), all races, female, 1998)
- Arias E, Anderson RN, Kung HC, et al. Deaths: Final data for 2001. *Natl Vital Stat Rep.* 2003;52:1-115.
- Van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, et al. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet.* 1996;347:714-718.
- Karagas MR, Lu-Yao GL, Barrett JA, et al. Heterogeneity of hip fracture: age, race, sex, and geographic patterns of femoral neck and trochanteric fractures among the US elderly. *Am J Epidemiol.* 1996;143: 677-682.
- Schairer C, Persson I, Falkeborn M, et al. Breast cancer risk associated with gynecologic surgery and indications for such surgery. *Int J Cancer.* 1997;70:150-154.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1701-1712.
- Sherwin BB. Hormones, mood, and cognitive functioning in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 1996; 87:20S-26S.
- Buist DS, Newton KM, Miglioretti DL, et al. Hormone therapy prescribing patterns in the United States. *Obstet Gynecol.* 2004;104:1042-1050.
- ACOG Practice Bulletin. Prophylactic oophorectomy. Number 7, September 1999. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999;67(3):193-199.

lity and morbidity after hip fractures. *BMJ.* 1993;307:1248-1250.

17. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1987; 316: 1105-1110.

18. Hsia J, Barad D, Margolis K, et al. Usefulness of prior hysterectomy as an independent risk predictor of Framingham risk score (The Women's Health Initiative). *Am J Cardiol.* 2003;92:264-269.

19. Wuest JH Jr, Dry TJ, Edwards JE. The degree of coronary atherosclerosis in bilaterally oophorectomized women. *Circulation.* 1953;7:801-809.

20. Mack WJ, Slater CC, Xiang M, et al. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertil Steril.* 2004;82:391-397.

21. Hodis HN, Mack WJ. Atherosclerosis imaging methods: assessing cardiovascular disease and evaluating the role of estrogen in the prevention of atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2002;89:19E-27E.

22. Parker WH, Broder MS, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol.* 2005;106:219-226.

23. SEER Cancer Statistics Review. Probability of developing or dying of cancer, 1999-2001. (2003 submission.)

24. CDC/NCHS, National Vital Statistics System, Table HIST002R\_2. Death rates from 113 selected causes, by 5-year age groups, race and sex: United States, 1979-1998 (P336, ischemic heart disease (410-414, 429.2), all races, female, 1998)

25. Arias E, Anderson RN, Kung HC, et al. Deaths: Final data for 2001. *Natl Vital Stat Rep.* 2003;52:1-115.

26. Van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, et al. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet.* 1996;347:714-718.

27. Karagas MR, Lu-Yao GL, Barrett JA, et al. Heterogeneity of hip fracture: age, race, sex, and geographic patterns of femoral neck and trochanteric fractures among the US elderly. *Am J Epidemiol.* 1996;143: 677-682.

28. Schairer C, Persson I, Falkeborn M, et al. Breast cancer risk associated with gynecologic surgery and indications for such surgery. *Int J Cancer.* 1997;70:150-154.

29. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1701-1712.

30. Sherwin BB. Hormones, mood, and cognitive functioning in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 1996; 87:20S-26S.

31. Buist DS, Newton KM, Miglioretti DL, et al. Hormone therapy prescribing patterns in the United States. *Obstet Gynecol.* 2004;104:1042-1050.

32. ACOG Practice Bulletin. Prophylactic oophorectomy. Number 7, September 1999. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999;67(3):193-199.

(Da *Contemporary Ob/Gyn 2006*; 51 (n. 7): 38-47. © Copyright 2006 Advanstar Communications)

## Medicina della donna

### Anche i padri hanno la depressione postnatale

**L**e mamme non sono le sole ad essere suscettibili di depressione all'arrivo del loro piccolo. Anche i loro consorti possono sentirsi male. Uno studio condotto su 5.000 giovani genitori americani ha dimostrato che il 14% delle donne che hanno appena dato alla luce un figlio, ma soprattutto, ed è sorprendente, il 10% dei padri soffrono di depressione del postpartum. Tra i giovani genitori si avrebbero quindi il doppio di depressi che nella popolazione generale! James F. Pulson e coll. dell'Eastern Virginia Medical School di Norfolk, USA, hanno utilizzato i dati di numerosi studi condotti sullo sviluppo precoce dei bambini. In tal modo essi hanno potuto avere accesso ai risultati delle interviste praticate in 5.089 coppie di genitori di un bambino di 9 mesi. Nel corso di queste interviste, lo stato psicologico dei due genitori veniva misurato per mezzo di griglie di valutazione. I risultati, pubblicati sulla rivista *Pediatrics*, mostrano come le madri depresse interagiscano meno e giochino meno spesso con i loro bambini, rispetto a quelle non depresse. Sembra anche che esse li allattino meno al seno e più raramente li mettano sul dorso, aumentando così i rischi di morte improvvisa del lattante (SIDS, *Sudden Infant Death Syndrome*). Gli Autori riportano anche che i padri depressi giocano meno con i loro bambini; ma, soprattutto, che le mogli degli uomini depressi raccontano meno favole ai loro bebè, il che dimostra che la depressione di uno dei genitori può avere delle conseguenze sul coniuge. Secondo gli Autori, raccontare favole ai bambini e giocare con loro fa parte delle interazioni di cui i piccoli hanno bisogno per svilupparsi e costruirsi. Essi consigliano dunque di sorvegliare lo stato psichico dei due genitori per essere sicuri che il bambino si sviluppi nel migliore dei modi.

(Paulson JF, Da uber S, Leiferman JA. Individual and combined effects of postpartum depression in mothers and fathers on parenting behavior. *Pediatrics*. 2006;118:659-68)

### D'accordo per la pillola maschile... in teoria!

**A** differenza della contraccezione femminile, che è ampiamente diversificata, i metodi maschili non hanno

subito grandi evoluzioni e restano scarsamente efficaci, irreversibili e di utilizzazione poco pratica. Malgrado tutto, occorre sottolineare che l'uomo resta, in molti Paesi, il principale utilizzatore delle tecniche contraccettive, il condom e la vasectomia, senza dimenticare il coitus interruptus. Tuttavia, nel corso degli ultimi 20 anni diversi metodi contraccettivi ormonali maschili si sono comunque sviluppati, e trial premarketing in corso fanno prevedere che essi saranno disponibili a breve termine. Il problema principale è quello di determinare qual è l'interesse dell'uomo e della donna per simili tecniche.

Numerosi sondaggi multicentrici di opinione condotti in vari Paesi e che hanno riguardato da 450 a 7.000 partecipanti hanno dimostrato che il 44-83% degli uomini sarebbero a priori d'accordo riguardo al ricorso ad una "pillola maschile". Questa percentuale varia tuttavia in funzione della via teorica di somministrazione e del Paese, essendo i meno entusiasti gli abitanti di Hong-Kong, in cui il preservativo è al primo posto tra i metodi contraccettivi in uso.

Questi risultati confermano pienamente la necessità di moltiplicare i metodi contraccettivi maschili chimici, ivi compresi i galenici, come avvenne nel caso della contraccezione femminile. Seppure meno numerosi, i dati disponibili dimostrano che, quale che sia la loro cultura, le donne sentono il bisogno di condividere la responsabilità contraccettiva, e che una grande maggioranza di esse attendono ugualmente con interesse la messa a disposizione della pillola maschile. Questi dati giustificano dunque lo sviluppo

di nuovi metodi di contraccezione maschili. Tuttavia, come dimostra E. Nieschlag, la strada da percorrere sarà ancora molto lunga né il successo è garantito, tenuto conto delle numerose limitazioni dei metodi attualmente in studio; questi nuovi metodi assai verosimilmente non assomiglieranno molto a quella che i giornalisti volgarizzano con il termine di "pillola maschile".

(Anderson R. *New approaches to contraception for men: do men and women want them?* 9<sup>ème</sup> Congrès de la Société Européenne de Contraception, Istanbul, 3-6 maggio 2006)

### Emicrania femminile: revisionate le strategie preventive

**S**ono state revisionate le migliori strategie preventive per le donne che soffrono di emicrania. La predominanza di questo disturbo nelle donne in età riproduttiva e le sue conseguenze sociali, funzionali ed economiche rendono la gestione dell'emicrania un elemento importante nella salute della donna. Man mano che essa procede attraverso le varie fasi della vita, l'assetto ormonale ha un effetto sostanziale sull'emicrania: ciclo mestruale, gravidanza, contraccezione orale, menopausa e terapia ormonale influenzano la sua incidenza e gestione. Nella selezione delle terapie preventive, i medici dovrebbero tenere conto della

comprovata efficacia dell'agente, dei medicinali utilizzati in precedenza, delle preferenze del paziente, dei costi del farmaco e delle potenziali opportunità di trattare emicrania e comorbidità con un singolo farmaco. Tutti i medicinali dovrebbero essere iniziati a basse dosi, per poi incrementare lentamente fino al raggiungimento della dose efficace o massimale o alla comparsa di effetti collaterali intollerabili. Ad ogni opzione terapeutica si dovrebbe dedicare un periodo di prova di due-sei mesi. Un approccio combinato basato su trattamento acuto e preventivo aumenta la probabilità di benefici a lungo termine: il trattamento preventivo riduce l'incidenza degli attacchi e la vulnerabilità della paziente, mentre quello in fase di acuzie aiuta a ridurre la disabilità correlata all'emicrania durante gli attacchi. Con la diminuzione nella necessità del trattamento acuto, la terapia preventiva diminuisce grandemente l'incidenza delle cefalee da abuso di medicinali. I medicinali preventivi possono ridurre efficacemente lo sfruttamento delle risorse diminuendo l'uso degli altri medicinali contro le emicranie, l'uso di test diagnostici e le visite ambulatoriali ed in Pronto Soccorso. La comprensione delle opzioni disponibili per la prevenzione delle emicranie nelle donne in diverse fasi della vita può aiutare il medico a selezionare la profilassi più appropriata.

(Tozer BS, Boatwright EA, David PS, Verma DP, Blair JE, Mayer AP, Files JA. *Prevention of Migraine in Women Throughout the Life Span*. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1086-92).

#### Novità editoriale

P.F. Tropea

## LA RESPONSABILITÀ PROFESSIONALE DEL GINECOLOGO TRA ETICA E DIRITTO

Prefazione di C. Sbiroli

Volume brossurato di 208 pagine  
F.to cm. 17x24 - € 30,00

per acquisti on line [www.gruppocic.com](http://www.gruppocic.com)



CIC Edizioni Internazionali

