

RENATO ROSSI    GIUSEPPE RESSA

# IL MANUALE DI CLINICA PRATICA



**trentaduesimo modulo**

© 2004 Pillole.org

## LA MENOPAUSA

Ressa:

Come definiresti la menopausa?

Rossi:

Per menopausa si intende la **cessazione dei cicli mestruali da almeno 12 mesi** a causa dell'esaurirsi della funzione ormonale ovarica. Può essere fisiologica oppure iatrogena. Si definisce **precoce** la menopausa prima dei 45 anni.

Pur non essendo una malattia ma un passaggio fisiologico lungo il cerchio della vita [1] essa può comportare una sintomatologia più o meno importante di tipo generale (vampate di calore, sudorazioni notturne ecc.), di tipo uro-ginecologico (incontinenza urinaria, pollachiuria, secchezza e atrofia della mucosa vaginale, dispareunia), di tipo psicologico (soprattutto depressione, insonnia o scarsa accettazione del nuovo stato fisico). Inoltre con la menopausa aumenta il rischio osteoporotico e cardiovascolare, anche se in realtà l'aumento non è repentino ma si snoda lentamente nel tempo e più che dalla menopausa in sé dipende da una serie di fattori molteplici (presenza di fattori di rischio cardiovascolare, picco di massa ossea raggiunta, fumo, attività fisica ecc.).

Ressa:

Riguardo alle ripercussioni psichiche della menopausa, ho notato nell'arco dei 25 anni di professione un cambiamento netto, all'inizio prevaleva un senso di scoraggiamento per "la vecchiaia" che avanza, oggi prevale il "meno male che questa scoccatura delle mestruazioni è finita".

Rossi:

La donna consulta il medico spesso per avere un parere o chiarire dei dubbi dopo una prescrizione ginecologica di terapia ormonale sostitutiva (oggi per la verità questa evenienza è sempre meno frequente); altre volte chiede direttamente dei farmaci per alleviare i disturbi che la menopausa le procura; infine può mostrarsi preoccupata in quel periodo più o meno lungo di irregolarità mestruali che precedono la cessazione dei flussi vera e propria oppure chiede informazioni circa le conseguenze a carico dell'osso e del cuore.

Ressa:

Parliamo della diagnosi.

Rossi:

E' essenzialmente clinica.

In alcuni casi però (menopausa precoce, isterectomia, prolungate alterazioni del ciclo nel periodo pre-menopausale) può essere necessario ricorrere a dosaggi ormonali: valori di FSH ed LH > 40 UI/L controllati più volte, orientano verso un esaurimento della funzione ovarica.

Ressa:

E' assurdo farli eseguire dopo poco tempo dalla possibile cessazione definitiva delle mestruazioni, è meglio aspettare qualche mese.

Parliamo della **terapia ormonale sostitutiva** e dello "schiaffone" che abbiamo preso negli ultimi anni, dopo i risultati sfavorevoli degli studi clinici.

Rossi:

La terapia ormonale sostitutiva (TOS) veniva largamente prescritta sulla base dei risultati del cosiddetto studio delle infermiere [2], uno studio osservazionale che suggeriva una riduzione del rischio cardiovascolare nelle donne in trattamento con TOS del 50% circa.

Trattandosi di uno studio osservazionale qualche cassandra aveva fatto notare che i risultati potevano essere viziati da bias di selezione, ma in generale questi dubbi non venivano presi molto sul serio.

Tuttavia recentemente la pubblicazione di due studi randomizzati e controllati ha permesso di chiarire quali siano i benefici e i rischi della TOS. Il primo, detto studio HERS [3,4], dimostrò che la TOS, in donne affette da cardiopatia ischemica, non comportava nessun beneficio sugli eventi cardiovascolari.

Il secondo, noto come studio WHI [5], dimostrò che, in donne sane, la TOS comporta più rischi che benefici: ad una riduzione del rischio di fratture osteoporotiche e di cancro del colon corrisponde un aumento di infarti, tromboembolismo venoso, ictus e cancro mammario.

Lo studio venne interrotto anticipatamente perché il bilancio degli eventi avversi era superiore ai benefici: ogni 10.000 donne per anno di terapia la TOS produceva 19 eventi avversi in più.

Successivamente venne interrotto anche il braccio dello studio in cui si usavano solo estrogeni nelle donne isterectomizzate per un aumento del rischio di ictus nel braccio in trattamento attivo[6].

Ressa:

Un bagno di umiltà in un campo in cui c'erano tutte le premesse razionali per prolungare artificialmente un periodo della vita della donna in cui sono scarsi o addirittura assenti le patologie cardiovascolari.

Evidentemente c'è un OROLOGIO BIOLOGICO le cui lancette non si fanno spostare in avanti dall'uomo.

Qualche collega, però, malato di sindrome di onnipotenza, non si arrende ancora.

Rossi:

Naturalmente non sono mancate le obiezioni allo studio. Si fece notare per esempio che le donne arruolate nel WHI erano notevolmente più anziane in media di quelle a cui in Europa si prescrive la TOS. In realtà l'analisi per sottogruppi dimostra che non c'erano differenze negli esiti per quanto riguarda l'età delle donne.

Un'altra obiezione fu che di solito la TOS viene prescritta per periodi più brevi e non per tutti gli anni di durata del WHI. Anche questa obiezione non ha ragion d'essere perché l'aumento degli effetti avversi cominciava a farsi evidente già dopo il primo anno di terapia.

Infine si fece notare che nello studio erano usati estrogeni equini coniugati mentre da noi si adoperano formulazioni diverse, di solito per via transdermica.

Tuttavia non esiste nessuno studio che abbia dimostrato la sicurezza di questi preparati mentre dal Million Women Study [7], uno studio osservazionale su più di un milione di donne, risulta che qualsiasi tipo di preparato estrogenico (per os o per via transdermica) e il tibolone aumentano il rischio di cancro mammario, seppur con percentuali di rischio diverse.

Quindi, se non altro come criterio prudenziale e fino a prova contraria, sarà bene considerare del tutto equivalenti le varie formulazioni di terapia ormonale sostitutiva proposte per la menopausa.

Ressa:

Ma cosa dicono le Linee Guida?

Rossi:

Alla luce di queste evidenze la U.S. Preventive Services Task Force [8] ha preso posizione sostenendo che la TOS non deve essere prescritta allo scopo di prevenire patologie croniche come la cardiopatia ischemica e la demenza. Anche per la prevenzione dell'osteoporosi è preferibile rivolgersi ad altre opzioni perché i rischi superano i benefici.

Ressa:

E le altre Società Scientifiche?

Rossi:

Nel documento della USPSTF viene riportata anche la posizione di altre Società Scintifiche [8]: l'American College of Obstetricians and Gynecologists, l' American Heart Association, la North American Menopause Society, e la Canadian Task Force on Preventive Health Care hanno assunto la stessa posizione e sconsigliano l'uso della TOS per la prevenzione di patologie croniche.

Anche Società Italiane, sia specialistiche che della Medicina Generale, hanno elaborato dei documenti di consenso sulla terapia ormonale sostitutiva, anche se in parte divergenti su alcuni aspetti.

Ressa:

**Qual è quindi attualmente il ruolo della TOS?**

**Rossi:**

La sua efficacia sui sintomi della menopausa è buona e quindi l'uso può essere previsto per periodi brevi a scopo sintomatico. E' opportuno limitare l'uso a non più di alcuni mesi e al dosaggio più basso possibile. Le donne che già sono in trattamento da anni vanno informate sui rischi e va fatto ogni tentativo per cercare di sospendere la TOS (in modo graduale, passando dapprima a dosaggi più bassi).

Un'altra indicazione ragionevole della TOS può essere la menopausa precoce. In questi casi non ci sono dati di letteratura ma è probabile sia utile protrarre la somministrazione fino all'età naturale della menopausa (attorno ai 50 anni).

La terapia ormonale prevede l'uso di estrogeni con un progestinico associato a partire dal 12°-14° giorno per minimizzare il rischio di cancro endometriale; nelle donne isterectomizzate ovviamente si usa il solo estrogeno.

Nella tabella 1 sono riportate le **controindicazioni alla TOS**

**Tabella 1. Controindicazioni alla TOS**

Perdite ematiche vaginali non diagnosticate

Adenocarcinoma endometriale

Cancro mammario

Flebiti acute o ricorrenti

Storia di TEV

Endometriosi

Fibromi multipli o fibroma uterino > 5 cm di diametro

Iperensione grave

Colelitiasi

Otosclerosi

Ipertrigliceridemia

Lupus Eritematoso Sistemico

Tratto da: Prima Conferenza Nazionale di Consenso in Scienze Ginecologiche e Ostetriche, 1996

Ressa:

### **Altre terapie per i disturbi della menopausa ?**

Rossi:

Il tibolone possiede sia un'attività estrogenica che progestinica e quindi non richiede l'aggiunta di progestinico nelle donne con utero. Ha dimostrato un'efficacia simile alla TOS nel ridurre i sintomi menopausali, ma non si sa se sia in grado di ridurre il rischio di fratture. Può provocare spotting vaginale, edema, nausea. Non ci sono dati certi sulla sicurezza a lungo termine, soprattutto per quanto riguarda il rischio tromboembolico e di cancro mammario [13].

Per trattare i disturbi della menopausa vengono proposte anche terapie a base di fitoestrogeni. I dati sono contrastanti [11]. Alcune analisi mostrano una certa efficacia sulle vampate di calore dei cibi contenenti fitoestrogeni e degli estratti di Black cohosh, un'erba tipica del Nord-America conosciuta anche col nome di Cimicifuga Racemosa, che contiene fitoestrogeni [14].

Tuttavia la mancanza di dati a lungo termine sulla sicurezza di questi preparati raccomanda cautela [9].

Una certa efficacia contro le vampate è stata dimostrata anche dalla paroxetina [10]. Un altro studio però non è riuscito a dimostrare la superiorità degli SSRI sul placebo nel ridurre le vampate menopausali [15].

Si può tentare anche con la clonidina, per esempio se la donna è ipertesa. In uno studio quest'ultima molecola si è dimostrata efficace nelle donne mastectomizzate in menopausa con vampate da tamoxifene [12]. Nell'uso di questi farmaci bisogna ovviamente tener conto dei possibili effetti collaterali e non so se i benefici siano superiori.

Non poteva mancare ovviamente l'agopuntura che però non sembra superiore all'agopuntura simulata e comunque inferiore alla terapia ormonale [16].

Per i disturbi locali (secchezza vaginale) esistono preparati topici a base di estrogeni abbastanza efficaci.

Ressa:

Conclusioni per il clinico pratico?

Rossi:

Di solito la donna interpella il proprio medico di famiglia all'avvicinarsi di quello che viene definito "periodo critico", manifestando soprattutto preoccupazioni su ciò che le potrà succedere e su quali saranno le conseguenze della cessazione dei flussi mestruali. Non di rado le preoccupazioni derivano dalla lettura di giornali o riviste dedicate alla salute che enfatizzano i rischi cardiovascolari e soprattutto quelli legati all'osteoporosi. Altre volte la donna si rivolge al medico per avere consigli circa esami o terapie prescritti dallo specialista ginecologo.

Ressa:

Purtroppo anche per la menopausa vale la medicalizzazione esasperata che ha invaso praticamente tutti gli aspetti della nostra vita...

Rossi:

La prima cosa da fare è ascoltare la paziente e cercare di comprendere i suoi timori. Forse è meglio evitare la solita frase che "la menopausa non è una malattia" perchè la donna probabilmente non capirebbe, soprattutto se ha sintomi o se è stata influenzata da amiche o da letture circa i "pericoli" di questa fase della vita. Un atteggiamento di chiusura potrebbe portare ad una interruzione del rapporto con la paziente che può ritenersi non presa sul serio.

Ressa:

Allora cosa conviene fare?

Rossi:

Secondo me è più utile informare correttamente su quello che sta succedendo chiedendo se la paziente prova sintomi molto disturbanti. In questi casi la prescrizione della TOS per alcuni mesi può avere un senso ed essere fatta senza preoccupazioni perchè non comporta rischi particolari.

Ressa:

Credo sia opportuno anche dire che il rischio cardiovascolare e osteoporotico si possono combattere in maniera molto efficace con l'adozione di un corretto stile di vita (dieta sana, movimento fisico, esposizione al sole, adeguato introito di calcio e vitamina D, abolizione del fumo), demedicalizzando una fase della vita che molte donne vivono con inutile allarmismo e apprensione [13].

Rossi:

La penso esattamente alla stessa maniera. Riguardo al problema osteoporosi bisognerà dire chiaramente che il vero rischio è comunque lontano nel tempo perchè le fratture osteoporotiche hanno la loro massima incidenza dopo i 70-75 anni e che se si renderà necessario un trattamento non mancano terapie efficaci alternative agli ormoni (a tal proposito si rimanda al capitolo sull'osteoporosi). Cercare di vivere questa fase di transizione in modo sereno, senza sottovalutare i disturbi e le conseguenze, ma nello stesso tempo senza medicalizzare esageratamente aspetti per molti versi "normali", è sicuramente la via maestra da seguire: la pasticca magica dell'eterna giovinezza è una sirena ammaliatrice che può rivelarsi più pericolosa che utile.

## **Bibliografia**

1. Lock M. Lancet 1991; 337:1270
2. Nurses' Health Study. N Engl J Med 1991; 325:756
3. Studio HERS: JAMA 1998; 280:605
4. Studio HERS II. JAMA 2002; 288:49:57
5. Studio WHI. JAMA 2002;288:321
6. The Women's Health Initiative Steering Committee. JAMA 2004; 291:1701
7. The Million Women Study. Lancet 2003; 362:419
8. USPSTF. Hormone Therapy for the Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2005 May 17; 142:855-860
9. Ann Intern Med. 2002;137:805
10. JAMA. 2003; 289:2827
11. JAMA. 2004; 292:65
12. Ann Intern Med 2000;132:788-793
13. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Management of Menopause-Related Symptoms. Ann Intern Med 2005 Jun 21; 142:1003-1013
14. Obstet Gynecol 2005;105:1074-1083
15. Suvanto-Luukkonen E, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. Menopause January-February 2005;12:18-26.
16. Y Wyon et al. A comparison of acupuncture and oral estradiol treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. Climacteric 2004 7: 153-164.

\*\*\*

## UN CASO PER CRETINETTI QUEGLI INUTILI ORMONI SESSUALI

Donna di 63 anni, sottoposta all'età di 20 anni a nefrectomia sinistra per idropnephrosi tubercolare; dall'età di 27 anni soffre di ipertensione arteriosa (con padre e tutti i fratelli ipertesi); all'età di 40 anni le viene rilevato un valore alto di colesterolo.

Il precedente medico, con cui era in cura, la sottopone ad una consulenza presso il centro universitario per la cura delle dislipidemie, nel quale, dopo svariati ed approfonditi controlli, si escludono cause secondarie e si propende per una forma primitiva, infatti anche una figlia giovane ne è affetta.

La madre e la figlia vengono messe in terapia cronica con ipolipemizzanti, alla prima viene prescritta anche la terapia sostitutiva all'inizio della menopausa "per proteggere le arterie dal colesterolo".

La paziente è affetta anche da gastrite cronica, sindrome del tunnel carpale modesta (fa l'impiegata e usa molto le tastiere), poliartriosi di grado severo; nell'infanzia ha accusato RRA senza reliquati articolari o cardiaci; ha subito due interventi chirurgici per cataratta bilaterale (nel 2000 e 2002).

Nel 1994, in seguito ad un periodico controllo ecodoppler dei TSA, viene rilevata una placca della carotide interna sinistra con stenosi all'80% per cui la paziente viene sottoposta a TEA.

È a questo punto che la paziente, pensionatosi il medico precedente, conosce Falchetto; il rapporto non è agevolissimo perché la paziente è già seguita da due centri universitari, uno per la cura per le dislipidemie e un altro per la cura dell'ipertensione.

La paziente fuma venti sigarette al dì e Falchetto cerca di farla smettere con parziale successo, i controlli ematochimici e strumentali si susseguono serrati, la situazione è stabile, una prova da sforzo appena submassimale è negativa.

La paziente pratica terapia con betabloccanti, calcioantagonisti, diuretici dell'ansa, simvastatina, asa e terapia estroprogestica.

Nel 2002 Falchetto rende noto alla paziente i risultati disastrosi degli ultimi studi sulla terapia sostitutiva ormonale, egli ha sempre pensato che esiste un OROLOGIO BIOLOGICO con delle lancette che non si possono spostare artificialmente e gode nel constatare che i trial clinici sono andati male, prova ancora più piacere a dirlo alla paziente (per la serie quanto sono stato bravo e preveggenza a pensarlo); entrambi i centri universitari però si oppongono con fermezza ad una sua sospensione.

Alla fine la paziente, che ha anche sentito qualcosa in televisione o letto qualche giornale della salute, sospende gli estroprogestinici; dopo pochi mesi però riferisce di sentirsi fiacca e di accusare un' aumentata caduta dei capelli (stiamo in ottobre).

Falchetto le dice che questo potrebbe essere dovuto alla sospensione degli ormoni e all'autunno (all'esame obiettivo: nessuna chiazza alopecica) ma la invita a tenere duro perché "i sintomi passeranno in pochi mesi quando l'organismo si sarà abituato alla mancanza di ormoni".

La paziente si reca di nuovo nei suoi soliti Centri dove i colleghi Cretinetti affermano che ha fatto molto male a sospendere la terapia sostitutiva e consigliano di riprenderla, a prova di questo adducono la rilevazione di valori aumentati sia della pressione arteriosa sia del colesterolo e quindi "non ci sono dubbi in proposito".

La paziente torna alla carica, Falchetto è in grossa difficoltà, si mangia la lingua e pensa tra sé e sé che ha fatto malissimo a sollevare il problema, magari in questo caso la terapia ormonale era giusta. Ha davanti a sé una donna chiaramente infastidita dagli avvenimenti che continua a lamentarsi, dice che da quando ha sospeso gli ormoni "mi sono scombinata tutta, mi sento una vecchia di 100 anni, sono ingrassata 5 chili e tra un po' rimarrò senza capelli, il colesterolo si è alzato e sicuramente mi dovrò rioperare alle carotidi perché le placche torneranno, la pressione è di nuovo alta e mi giocherò anche l'unico rene che mi rimane".

La paziente si toglie la giacca del tailleur e continua il profluvio di parole “e poi, dottore, dovrò anche ritirarmi da quel poco di lavoro che ancora faccio perché la mano di notte ha ricominciato a formicolare”.

Falchetto è a terra, si sente perso e riprescrive gli estroprogestinici, la paziente continua a parlare senza freno, tanto che le va di traverso la saliva e ha alcuni colpi di tosse.

Falchetto alza gli occhi sconsolato e la guarda, all'improvviso nota qualcosa e gli si accende una lampadina, le sinapsi bollono, il cervello riesamina tutta la storia e correla i dati.

Chiede alla paziente di mettersi seduta sul lettino, la visita, trova quello che gli è parso di intuire osservandola, fa eseguire altre analisi del sangue ed un esame strumentale che confermano i suoi sospetti, correggendo farmacologicamente la patologia tutta la sindrome è scomparsa.

Epilogo: Falchetto pensa che l'osservazione attenta del paziente gli ha fatto fare una diagnosi che però poteva essere formulata già da tempo.

\*

Diagnosi: gozzo con IPOTIROIDISMO

\*\*\*