

L'importanza della valutazione anamnestica nella contraccezione.

G. Morgante, C. Mangani, A. Delia, MC Musacchio, V. De Leo
Dipartimento di Pediatria, Ostetricia e Medicina della Riproduzione
Università degli Studi di Siena

In Italia si è registrato, negli ultimi vent'anni, un progressivo e costante incremento della diffusione degli estroprogestinici. Tuttavia, nel confronto con gli altri paesi europei, l'Italia occupa una delle ultime posizioni. E' interessante notare però che, mentre altri stati europei, partiti prima del nostro, hanno ormai raggiunto una fase di sostanziale "plateau", il trend nel nostro paese continua ad essere in crescita, lasciando prevedere nel tempo un allineamento sulle altre posizioni europee.

L'azione contraccettiva dell'estroprogestinico orale si esercita attraverso un meccanismo d'azione centrale ed uno periferico. A livello centrale si realizza una modificazione dei normali meccanismi di feed-back dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi con conseguente inibizione dello sviluppo del follicolo dominante e blocco dell'ovulazione. A livello delle strutture periferiche dell'apparato genitale femminile, l'estroprogestinico agisce sull'endometrio determinandone la riduzione dello spessore e sulla cervice uterina provocando l'ispessimento del muco cervicale.

Oltre alla funzione contraccettiva, è ormai ben documentato in letteratura un effetto protettivo della pillola, nel senso di una riduzione di rischio, nei confronti di tutta una serie di patologie maligne e benigne come cancro dell'ovaio e dell'endometrio, cancro del colon retto, PID, patologia benigna della mammella, endometriosi sintomatica, cisti ovariche funzionali, anemia. Tuttavia la presenza di alcune "condizioni" patologiche a rischio può rappresentare una controindicazione assoluta o relativa o essere comunque motivo di particolare attenzione o monitoraggio per una contraccezione di tipo estroprogestinico. Da

qui la necessità di eseguire un'accurata valutazione anamnestica e clinica al fine di individuare e quantificare un eventuale rischio.

La categoria di donne con maggiore rischio di carcinoma della mammella sono quelle con storia familiare positiva per questo tumore, soprattutto se è stata colpita la madre, una sorella, la nonna, una zia o due parenti di primo grado in età giovanile (<50 anni). Questi carcinomi familiari, dovuti a predisposizione ereditaria, rappresentano comunque solo il 5% dei carcinomi mammari. La ricerca di marker genetici per identificare le portatrici di maggior rischio nell'ambito di famiglie con numerosi casi di carcinoma mammario è stato rivolto soprattutto allo studio delle modificazioni nell'espressione dei geni BRCA1 e BRCA2. Mutazioni nell'espressione di tali geni sono state ritrovate anche nelle donne con anamnesi familiare di carcinoma ovarico. Inoltre i cancri della mammella associati a mutazioni del BRCA1 sono spesso più indifferenziati e a cattiva prognosi.

Dalla letteratura sembra ormai acclarato che i contraccettivi orali (CO) non causano un aumento significativo del rischio di cancro della mammella nelle donne che non hanno una predisposizione genetica.

Al contrario, i CO riducono in maniera significativa il rischio di carcinoma dell'ovaio. La riduzione è evidente anche nei soggetti con predisposizione familiare (BRCA1 e BRCA2).

E' stato calcolato che su 25.000 donne, i CO causano un eccesso di tumore della mammella pari a 1 caso nelle utilizzatrici tra 16-19 anni, e di 72 casi nelle donne che assumono CO tra 40-44 anni. Alla sospensione, l'aumento del rischio persiste solo nelle donne con predisposizione ereditaria, mentre si annulla nelle donne con familiarità negativa. Nella stessa popolazione la comparsa di carcinoma dell'ovaio si riduce da 350 casi diagnosticati per anno a 175 tanto da ipotizzare, in maniera provocatoria, un futuro utilizzo del CO come chemioprevenzione del cancro ovarico.

Altro importante capitolo è rappresentato dalla valutazione anamnestica del rischio trombotico. L'incidenza del tromboembolismo venoso (TVP) nelle giovani donne aumenta in presenza di alcune trombofilie congenite caratterizzate da deficit di inibitori della coagulazione (antitrombina III, proteina C, proteina S) e da una alterazione funzionale della proteina C associata alla mutazione del fattore V (fattore V di Leiden) che comporta la resistenza alla proteina C attivata (APC resistenza). La presenza della mutazione del fattore V di Leiden è osservabile dal 3 al 7% della popolazione nord- e centro-europea e dei bianchi americani, e dal 20 al 40% degli individui con TVP.

Il processo della coagulazione è caratterizzato da un delicato equilibrio tra meccanismi attivatori ed inibitori regolati da una serie di fattori procoagulanti (piastrine, fibrinogeno, fattore VII, trombina, PAI, α 2-antiplasmina) e fattori anticoagulanti (u-PA, t-PA, fattore XII, fibrina, plasminogeno, ATIII, proteina C, proteina S). La proteina C attivata è in grado di rallentare la risposta coagulativa attraverso tre meccanismi principali:

- 1) l'inibizione della formazione di trombina,
- 2) l'inibizione del processo infiammatorio locale
- 3) mediante un'azione fibrinolitica indiretta.

L'inibizione della trombosi avviene in quanto la proteina C attivata (APC) inattiva il fattore V attivato (Va) e il fattore VIII attivato (VIIIa), responsabili della formazione di trombina. La proteina C attivata inibisce il processo infiammatorio bloccando l'attivazione, l'adesione e l'aggregazione delle piastrine; inibendo il rilascio di materiale vasoattivo e proinfiammatorio, aumentando la permeabilità endoteliale. L'attivazione della fibrinolisi da parte della proteina C attivata avviene mediante legame con il PAI (inibitore dell'attivatore del plasminogeno).

L'anamnesi positiva di episodi di tromboembolismo ricorrente senza un'apparente causa scatenante in soggetti di età <40 anni sembra sia dovuto nel 23% è dall'APC resistenza,

nel 3% da deficit di proteina C, in un altro 3% da deficit di proteina S, nel 2% da deficit di ATII, nel 19% da difetto di protrombina, MTHFR mutante e difetto di cistationina beta sintetasi.

Le manifestazioni cliniche della trombofilia ereditaria sono rappresentate da trombosi venose profonde agli arti inferiori, embolie polmonari, tromboflebiti dei vasi superficiali. La diagnosi si effettua mediante lo screening per la APC resistenza con test molecolari per le mutazioni del fattore V di Leiden. La profilassi con anticoagulanti orali a lungo termine è consigliata per questi soggetti che possono essere esposti ad ulteriori situazioni di rischio trombotico come la gravidanza, interventi chirurgici e la prolungata immobilità post-operatoria ed è raccomandata per coloro che hanno avuto un episodio trombotico permanente.

In realtà il tromboembolismo venoso profondo è un effetto collaterale raro di tutti i contraccettivi orali combinati. Il bilancio complessivo tra benefici e rischi rimane favorevole con tutte le formulazioni disponibili. Non vi è pertanto alcuna ragione perché una donna che assuma un qualsiasi tipo di EP debba interromperne l'assunzione. Sulla base di una attenta valutazione scientifica, è stato trovato che le donne che assumono EP contenenti desogestrel o gestodene in combinazione con 30 mcg di EE hanno un lieve incremento del rischio di tromboembolia venosa rispetto a quelle che assumono EP contenenti levonorgestrel combinati con pari dosi di EE. Per le formulazioni contenenti desogestrel o gestodene combinati con 20 mcg di EE i dati epidemiologici non suggeriscono un rischio inferiore a quelle contenenti 30 mcg di EE.

Vi è un incremento del rischio di tromboembolia venosa durante il primo anno in cui una donna utilizza qualsiasi contraccettivo orale per la prima volta. L'impatto dell'incremento del rischio derivante dall'assunzione di formulazioni della terza generazione dovrebbe

pertanto essere maggiore nel primo anno d'uso. Di ciò dovrebbe tenersi conto quando un contraccettivo orale viene prescritto ad una donna per la prima volta.

Un corretto iter diagnostico di primo livello dovrebbe prevedere prima della prescrizione di CO ad una donna, la valutazione anamnestica di assenza di familiarità per trombofilia ed una anamnesi patologica remota e prossima negativa per episodi trombotici. In tal caso oltre alla richiesta degli esami ematochimici basali (emocromo con formula, glicemia, azotemia, SGOT, SGPT, bilirubina totale e frazionata, uricemia, colesterolo, trigliceridi, esame urine) e di un assetto coagulativo (PT, PTT, fibrinogeno), potrebbe essere utile, ma non indispensabile, un dosaggio funzionale delle proteine anticoagulanti naturali (ATIII, proteina S, proteina C, APC resistenza). Nel caso di una donna che presenti familiarità per episodi tromboembolici e trombofilia ereditaria e/o con anamnesi patologica remota e prossima positiva per pregressi eventi di tromboembolismo venoso sarebbe opportuno richiedere anche: test biochimici che indaghino la fibrinolisi come il dosaggio immunoenzimatico di t-PA e PAI-1; dosaggio plasmatico di omocisteina e fattore II; test genetici come la mutazione del gene del fattore V di Leiden, la mutazione G20210A del gene della protrombina, la mutazione C677T del gene della MTHFR in omozigosi, il polimorfismo 4G/5G del gene per il PAI-1.

In considerazione di quanto detto, è comunque di fondamentale importanza, eseguire un processo di "personalizzazione" della pillola, tenendo conto dell'anamnesi familiare, della storia clinica e mestruale, valutando il dosaggio estrogenico migliore (medio, basso, minimo), il tipo di progestinico da associare e la durata di assunzione del contraccettivo orale.