



Commento a:

### Sindrome premenstruale: dall'etiologia al trattamento

Milewicz A., Jedrzejuk D.  
**Premenstrual syndrome: from etiology to treatment**  
**Maturitas 55S: S47-S54, 2006**

La maggioranza delle donne in età fertile, ben l'85-97%, secondo la review di Milewicz e Jedrzejuk [1] riporta sintomi fisici e disturbi psichici di varia entità prima delle mestruazioni. La grande varietà dei sintomi lamentati, la loro variabile intensità da un ciclo all'altro, anche nella stessa donna, la loro imprevedibilità, ha reso difficile la standardizzazione di una definizione nosograficamente precisa della sindrome premenstruale (PMS).

#### Definizione di PMS

Le caratteristiche attualmente accettate come probanti includono:

- 1. la gravità dei disturbi somatici e psichici;**
- 2. la ciclicità dei medesimi**, limitata quindi alla stretta fase premenstruale; per definizione, i sintomi si risolvono dunque con la comparsa del flusso, il che consente di differenziare la sindrome da altri quadri depressivi, ansiosi e/o dai disturbi somatoformi persistenti;
- 3. il grado di "distress" provocato**, ossia il disagio, tale da influire negativamente, in senso invalidante, sulla vita quotidiana, personale e relazionale.

I due **criteri diagnostici** internazionalmente adottati sono quelli elaborati:

- dall'American College of Obstetricians and Gynecologists** [Tab. 1], per la sindrome premenstruale [2]. Secondo questi criteri, per la diagnosi di PMS è essenziale che la donna riporti uno o più i sintomi, affettivi e fisici, durante i cinque giorni, o più, che precedono il ciclo, in ciascuno dei tre mesi precedenti la consultazione. Inoltre, per definizione, i sintomi:
  - scompaiono entro il 4° giorno del flusso e non ricompaiono fino almeno al 13°;
  - sono presenti in assenza di qualsiasi terapia farmacologica, di terapie ormonali o di abuso di alcool o droghe;
  - si ripresentano - in modo quindi riproducibile - in due cicli valutati prospetticamente;

**Tabella 1. Criteri diagnostici della PMS, elaborati dall'American College of Obstetricians and Gynecologists**

Sintomi affettivi	Sintomi somatici
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depressione</li> <li>• Scoppi di collera</li> <li>• Ansia</li> <li>• Irritabilità</li> <li>• Confusione</li> <li>• Ritiro dalla vita sociale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mastodinia</li> <li>• Meteorismo</li> <li>• Cefalea</li> <li>• Ritenzione idrica in mani e piedi</li> </ul>

- la paziente riporta un danno, causato dalla PMS, dal punto di vista delle sue interazioni sociali/professionali e/o della sua performance economica [2].
- b) **dal Manuale Diagnostico e Statistico per i Disturbi Mentali (DSM IV)**, per la sindrome disforica della fase luteale tardiva (Premenstrual Dysphoric Disorder, PMDD) che rappresenta la variante più severa e invalidante della PMS [Tab. 2]. La PMDD:
- interferisce seriamente con il lavoro, le attività sociali e le relazioni personali;
  - non rappresenta l'esacerbazione di un altro disturbo: in effetti la donna sta bene tra un ciclo e l'altro;
  - è confermata dal diario sintomatologico giornaliero prospettico, che dimostra presenza e gravità della sindrome in almeno due cicli sintomatici successivi [3].

**Tabella 2. Criteri diagnostici del DSM IV per la Sindrome Disforica della Fase Luteale Tardiva (o disturbo disforico premenstruale, PMDD)**

- I **sintomi** sono presenti **da un anno o più** e si presentano **nella maggioranza dei cicli** (con comparsa nella fase luteale e scomparsa, o drastica remissione, in quella follicolare).
- **Cinque dei seguenti sintomi** ( con almeno uno di quelli segnati con **asterisco**) devono essere **presenti durante la settimana prima delle mestruazioni**, e scomparire entro pochi giorni dall'inizio del flusso:
  - irritabilità\*
  - rapide variazioni di umore ("mood swings")\*
  - depressione e/o senso di impotenza/fallimento\*
  - tensione o ansia\*
  - ridotto interesse nelle attività quotidiane
  - difficoltà di concentrazione
  - alterazioni del sonno
  - sensazione di perdita di controllo
  - mancanza di energia
  - modificazioni dell'appetito (food cravings, con crisi di fame/bulimia)
  - altri sintomi fisici: mastodinia, meteorismo.

### Epidemiologia

Nella forma severa, di PMDD, la sindrome interessa il 2,5- 3% della popolazione (ma altri Autori parlano del 4-6%); la forma di PMS più lieve o moderata interessa invece ben il 40% delle donne. Importante: esiste in queste pazienti una **vulnerabilità neurobiologica** che si manifesta **nell'arco della vita**, anche dopo la fine dell'età fertile. Le donne affette da PMS severa, una volta arrivate alla menopausa, hanno infatti un rischio maggiore di soffrire di vampate di calore, di umore depresso, di difficoltà nel sonno e di ridotto desiderio sessuale. Questo indica come sia probabile una vulnerabilità neuronale sia alle aumentate fluttuazioni ormonali associate alla PMS, sia alla successiva carenza estrogenica postmenopausale. Dal punto di vista clinico, la consapevolezza di questa vulnerabilità deve indurre il clinico ad una maggiore attenzione preventiva a questo gruppo di pazienti nell'arco della vita.

## Etiologia

Le cause della PMDD sono complesse e solo in parte comprese. Le alterazioni più frequentemente invocate includono:

- **squilibrio ormonale**, con eccesso di estrogeni e inadeguata o assente produzione di progesterone (dato conflittuale in letteratura);
- **alterata funzione dell'aldosterone**, con aumento della ritenzione di sodio e di acqua;
- squilibrio dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, con **inadeguata secrezione di ormoni surrenalici**;
- **aumento**, anche modesto, della **prolattina (HPRL)**;
- **alterata produzione di neurotrasmettitori**, mediata dalla iperprolattinemia funzionale;
- **ipostimolazione dei recettori del GABA** (Acido Gaba Amino Butirrico), che è il principale recettore inibitorio della neurotrasmissione, e che usualmente viene attivato dal progesterone, con effetti ansiolitici;
- **dieta carente** (di calcio, ferro, magnesio, e piridossina);
- **alterata tolleranza al glucosio**;
- **obesità**;
- **alcool**;
- **fattori ambientali: stress**

In realtà, è probabile che esistano diversi sottogruppi di donne, con più specifiche vulnerabilità neurobiologiche e alterazioni endocrine, che confluiscono poi nell'epifenomeno della PMS. Si dovrebbe forse parlare di **sindromi premenstruali**, proprio per sottolineare sia l'eterogeneità delle stesse, sia la necessità di una più accurata tipizzazione dei diversi sottogruppi, essenziale per individuare poi terapie mirate di maggiore efficacia.

## Diagnosi

L'anamnesi accurata, indica come ci sia un rapporto di **reciprocità** tra **vulnerabilità neurobiologica e psichica e problemi relazionali e ambientali**: da un lato, è indubbio che anche in circostanze obiettivamente favorevoli la donna sia "dominata e travolta dai suoi ormoni" come spesso lei stessa dice. Dato che indica un primum movens proprio nella sregolazione endocrina e nell'ipersensibilità ad essa dei recettori neuronali della singola paziente. Dall'altro, esiste una "iperreattività" biologica a trigger ambientali: di fronte agli stessi fattori stressanti (piccoli problemi familiari o di lavoro) la donna affetta da PMS mostra una esasperata risposta neuropsichica, che lei stessa poi riconosce, quando sia al di fuori della settimana critica. Questo indica l'importanza di **interventi** che **modulino la vulnerabilità neurobiologica**, agendo sia a livello farmacologico, sia di stili di vita.

L'anamnesi dovrebbe quindi indagare, oltre all'abituale storia ginecologica e ostetrica:

- **tipo di sintomi** (affettivi e somatici), la loro **intensità** e i **giorni di comparsa**, rispetto al flusso, il loro **inizio** (specie dopo una gravidanza). È prezioso chiedere alla donna di compilare prospettivamente un **diario sintomatologico** per due mesi;
- **precedenti familiari di PMS**, ma anche disturbi depressivi, d'ansia o fobici, e disturbi del sonno. La vulnerabilità neurobiologica si manifesta infatti con questi problemi anche in altri membri della famiglia di origine;
- **farmaci in uso, sia su prescrizione, sia da banco e di erboristeria** (l'automedicazione è frequente in queste pazienti);
- **stili di vita: esercizio fisico** (in genere scarso o assente); uso di **alcool** (spesso presente e sommerso) [4]; **fumo; caffè, thé, coca-cola; alimentazione** (quantità di cibi freschi o conservati – il glutammato, presente nei conservati, esaspera la PMS e l'aggressività -, quantità percentuale di grassi e carboidrati nella dieta, calcio e magnesio);
- **tipo di lavoro** (stressante?);
- **relazione di coppia** (conflittuale?);
- **qualità della vita sessuale** (assente o deludente solo in fase premenstruale o in tutto il mese?).

**L'anamnesi sintomatologica accurata è ancora il pilastro essenziale per la diagnosi di PMS e PMDD.**

### L'esame obiettivo

Accanto alla normale valutazione ginecologica, meritano attenzione **l'esame della tiroide** (l'aumento del TSH è spesso associato alla iperprolattinemia, anche modesta, presente in molte pazienti con PMS); **l'esame del seno** (la mastodinia è un sintomo frequente), con attenzione a eventuale galattorrea, associata a iperprolattinemia; **l'esame dell'addome** per la valutazione del meteorismo; la **valutazione degli edemi** alle estremità (mani e piedi); la valutazione **della pressione arteriosa**.

Idealmente, la visita è più ricca di informazioni obiettive se effettuata proprio nei 5 giorni prima del ciclo.

### Valutazione endocrina e test dinamici

Alcuni autori raccomandano il **dosaggio della prolattina**, in fase follicolare e luteale (range normale 1,9-25.0 ng/ml) e **del TSH** (range normale 0.4-4.8 microlU/ml), seguiti, se normali, dal dosaggio dell'estradiolo e del progesterone in fase follicolare e luteale. La grande variabilità dei risultati, tuttavia, rende questi valori non dirimenti, rispetto alla maggiore importanza diagnostica della sintomatologia riportata.

Il **test alla metoclopramide (MCP)** è indicato come **test dinamico** in casi selezionati, in cui il dosaggio della HPRL sia già ai livelli superiori della norma. Alcuni autori ritengono invece che in realtà questo test sia utile proprio per evidenziare la vulnerabilità endocrina anche in donne che presentano livelli normali al controllo basale della HPRL.

Il test è effettuato per via orale con la somministrazione di 10 mg di MCP, con determinazione della HPRL ai minuti 0, 60 e 120 dall'assunzione. La risposta normale prevede un aumento della HPRL da 2 a 6 volte, nell'arco di 60 minuti. incrementi superiori sono considerati anomali e probanti per una iperprolattinemia funzionale.

### Terapia e stili di vita adeguati

Due sono gli orientamenti [5-11]:

- consigliare **trattamenti non farmacologici** e stili di vita adeguati per i due mesi successivi alla prima visita, mentre la paziente compila prospetticamente il diario sintomatologico ed effettua i dosaggi ormonali ed eventualmente il test dinamico alla MCP. Questi interventi includono:
  - modificazioni della dieta**: con **riduzione del sale** (o sostituzione del cloruro di sodio, il normale sale da cucina, con cloruro di potassio (acquistabile in farmacia); **riduzione di caffeina e teina, del cioccolato, dell'alcool e dei grassi** (di circa il 20-30%);
  - supplementazioni dietetiche**: **calcio** (1200mg/die); **magnesio** (400-1200 mg/die); **Vitamina E** (400U/die); **Vit. B6** (50-100 mg/die); **l-triptofano** (6g/die dal giorno dell'ovulazione al terzo giorno del ciclo);
  - attività fisica quotidiana** (mezz'ora almeno di passeggiata veloce o altro esercizio aerobico);
  - tecniche di rilassamento**, per limitare lo stress.
- trattamenti farmacologici**:  
negli anni recenti sono stati proposti oltre 300 tipi di terapie. Attualmente le più accreditate includono:
  - Vitex agnus castus**, in compresse da somministrare in un'unica dose alla sera continuativamente (Box 1) [6-10];
  - SSRI** (inibitori della ricaptazione della serotonina) [11], raccomandati dall'ACOG. Molti dei sintomi neuropsichici, quali la depressione, l'ansia, l'aggressività, la ridotta tolleranza al dolore, il bisogno di carboidrati, le difficoltà di concentrazione, sono infatti riconducibili a ridotti livelli di serotonina e migliorano nettamente con gli SSRI. I farmaci di scelta includono la paroxetina (5 mg/die, ossia un quarto di pastiglia/die, nelle prime due settimane del ciclo, salendo a mezza (10mg/die) o una intera (20mg/die, a seconda della gravità dei sintomi, nella seconda metà del ciclo e fino al flusso); la fluoxetina; il citalopram e la sertralina;
  - contraccettivi orali**: alcuni studi hanno evidenziato una certa efficacia dei contraccettivi orali nel ridurre significativamente i sintomi di PMS e PMDD [12];
  - bromocriptina**: 5 mg alla sera sono indicati nelle donne con iperprolattinemia e/o alterato test alla MCP.

### BOX 1. Evidenze sul meccanismo d'azione di Vitex agnus castus sulla PMS

- Riduzione dei livelli di prolattina in fase luteale [6];
- inibizione della sua secrezione nei test dinamici alla metoclopramide [6];
- legame con i recettori dopaminergici nell'ipofisi anteriore e riduzione dei livelli di prolattina sia basali, sia dopo test dinamici con TRH o MCP [5, 6];
- interazione con i recettori estrogenici di tipo beta, grazie al contenuto in flavonoidi che sono ligandi specifici per l'ERbeta, chiamati penduletina e apigenina [7];
- azione ipoprolattinemizzante grazie ai diterpeni dopaminergici [7];
- effetti sulla PMS dose dipendenti [8];
- efficacia clinica [6-9].

### Conclusioni

La PMS, e la sua variante più severa, la PMDD, è una sindrome eterogenea ancora poco compresa nella sua fisiopatologia. Le caratteristiche dei sintomi, affettivi e somatici, la loro limitazione temporale alla fase strettamente premenstruale con periodi liberi da sintomi tra un ciclo e l'altro, e il grado di distress provocato restano i criteri diagnostici probanti per la PMS. Il diario sintomatologico prospettico è uno strumento diagnostico preciso e a costo zero. L'intervento terapeutico dovrebbe orientarsi sia alla **modificazione rigorosa degli stili di vita inappropriati**, con assunzione di responsabilità della paziente verso il cambiamento, sia all'intervento farmacologico mirato.

La prima linea di **intervento farmacologico** potrebbe orientarsi sul **Vitex agnus castus**, sia per la sua dimostrata efficacia, sia per la compliance, entrambe da confermare definitivamente in studi randomizzati a lungo termine. Molte pazienti, in effetti, preferiscono, quando possibile, il principio attivo di tipo fitoterapico rispetto allo "psicofarmaco". Gli **SSRI** vanno riservati alla **PMS severa, specie se di tipo PMDD**. Quando l'esigenza della cura della PMS si intrecci al bisogno contraccettivo, un'altra opzione è quella rappresentata dai contraccettivi orali.

### Per saperne di più

1. Milewicz A, Jedrzejuk D (2006) Premenstrual syndrome: From etiology to treatment *Maturitas* 55S: S47-S54
2. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) (2000) Premenstrual Syndrome. *ACOG Practice Bulletin*
3. APA (American Psychiatric Association) Premenstrual Dysphoric Disorder. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM IV) (1994) Washington DC. American Psychiatric Association. pp. 715-8
4. Perry BL, Miles D, Burruss K, Svikis DS (2004) Premenstrual symptomatology and alcohol consumption in college women. *J. stud Alcohol* 65 (4): 464-8
5. Rapkin A (2003) A review of treatments of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology* 28:39-53
6. Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlova-Wuttke D (2003) Chaste tree (*Vitex agnus castus*) – pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine* 10 (4): 348-57
7. Milewicz A, Geidel E, Sworen H, Sienkiewicz K, Jedrejak J, Teucher T, Schmitz H (1993) *Vitex agnus castus* extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study *Arzneimittelforschung* 43 (7): 752-6
8. Jarry H, Spengler B, Wuttke W, Christoffel V (2006) In vitro assays for bioactivity-guided isolation of endocrine active compounds in *Vitex Agnus Castus*. *Maturitas* 55S: S26-S36
9. Tesch BJ (2003) Herbs commonly used by women: an evidence based review *Am.J.Obstet.Gynecol.* 188 (5):44-55
10. Prilepskaya VN, Ledina AV, Tagiyeva AV, Revazova FS (2006) *Vitex Agnus Castus*: successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome. *Maturitas* 55S: S55-63
11. Dimmock PW, Wyatt K, Jones PW, O'Brien PM (2000) Efficacy of selective serotonin - reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. *Lancet* 356 (9236) 1131-6
12. Kroll R, Rapkin AJ (2006) Treatment of premenstrual disorders. *J Reprod Med.* 51 (4): 359-70