

## **SINDROME PREMESTRUALE**

**Gruppo di lavoro GISS – Endocrinologia Ginecologica**

**Rossella E Nappi, Pasquale De Franciscis, Maurizio Guida**

### **Introduzione**

La sindrome premenstruale (SPM) è una entità clinica a ponte tra la ginecologia e la psichiatria ancora in cerca di una collocazione nosografica perché la sintomatologia poliedrica che la caratterizza è molto comune in età riproduttiva e, dunque, viene spesso riferita dalla donna nella consultazione ginecologica, ma i criteri diagnostici che la definiscono nella sua manifestazione più severa, il disturbo disforico della fase premenstruale (DDFP), sono inseriti nel Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5) nella categoria dei disturbi depressivi a cura dell'American Psychiatric Association (APA). In realtà, sia l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ed il Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) hanno proposto una definizione di SPM che si applica ad un profilo sintomatologico fisico ed emotivo ad ampio spettro che influenza la normale attività quotidiana nel corso di due cicli mestruali su tre valutati in modo prospettico. Sulla base di questi criteri formulati in ambito ginecologico, la SPM è una condizione clinica che non richiede necessariamente un inquadramento psichiatrico, a meno che non si identifichi un disturbo del tono dell'umore di entità severa che in tal caso viene inquadrato come un possibile DDFP. Le caratteristiche di soggettività e di eterogeneità dei sintomi da un lato e la mancanza di marcatori biologici della SPM/DDFP dall'altro rendono, però, difficile la diagnosi ed il trattamento nella pratica clinica quotidiana del ginecologo. L'obiettivo principale deve essere quello di identificare l'associazione temporale dei sintomi con la fase premenstruale mediante una intervista di screening con lo scopo di seguire la sintomatologia nel tempo mediante l'uso di diari che ne documentino la periodicità, ma soprattutto la presenza esclusiva nella fase luteale, identificando nel contempo eventuali fattori e/o situazioni che modificano l'espressione clinica del disturbo. Nello spettro sindromico della fase premenstruale, l'International Society for Premenstrual Disorders (ISPM) distingue SPM/DDFP da quei sintomi che dimostrano una esacerbazione in fase luteale, ma sono già presenti in fase follicolare in modo più lieve, e comprende quei sintomi che si associano a condizioni cliniche (emicrania, epilessia, asma, diatesi allergica, sindrome del colon irritabile, ecc) che peggiorano nei giorni che precedono il flusso mestruale. Tale approccio è di fondamentale importanza per la scelta terapeutica e per la sua personalizzazione, tenendo presente che l'algoritmo decisionale si basa sul tipo e sulla severità dei sintomi, sulla responsività ai trattamenti e sulla disponibilità della donna ad intraprendere strategie integrate multidimensionali. È importante sottolineare che lo stigma di "sindrome uterina" costituisce a tutt'oggi una barriera allo studio della SPM/DDFP sia sul versante della donna, che può manifestare disagio ad accettare questa sua vulnerabilità premenstruale temendo il giudizio di "isterica" da parte della comunità, sia sul versante del ginecologo che non sempre dispone della preparazione necessaria sul versante psiconeuroendocrino per gestire strategie farmacologiche che non fanno parte del suo bagaglio culturale di base.

## **Definizione**

Con il termine generico di SPM si definisce un insieme di sintomi fisici, emotivi e comportamentali che si manifestano esclusivamente durante la fase luteale del ciclo mestruale e si risolvono con l'inizio della mestruazione. I sintomi si presentano con un'intensità variabile da lieve a severa ed interferiscono significativamente con la vita quotidiana, personale, familiare e lavorativa. Il termine DDFP riguarda una SPM che è caratterizzata da almeno 5 sintomi, di cui uno o più sintomi severi della serie affettiva, non riconducibili ad altri disturbi del tono dell'umore preesistenti, riportati nell'arco di un anno nella maggior parte dei cicli mestruali e confermati prospetticamente per almeno due cicli.

## **Epidemiologia**

I disturbi premestruali possono interessare tutte le donne in età fertile, dal menarca sino alla menopausa, e sono una componente fondamentale della cosiddetta "depressione riproduttiva", che include anche la depressione postpartum e la depressione menopausale, dal momento che SPM/DDFP sono ad esse spesso associate. Negli Stati Uniti, circa il 70-90% delle donne in età riproduttiva manifesta dei disturbi premestruali di varia intensità. Studi prospettici hanno identificato una SPM di grado moderato nel 20-30% delle donne, mentre il DDFP ha una prevalenza del 3-8%. Tali disturbi sembrano mostrare una componente eredo-familiare dal momento che il tasso di concordanza è maggiore tra gemelli monozigoti che dizigoti. Sono, inoltre, più frequenti nelle donne caucasiche rispetto alle afro-americane, in modo del tutto simile ad altri disturbi della serie psichiatrica, nella cui prevalenza entrano in gioco anche componenti socio-culturali. La prevalenza della SPM non sembra variare con l'età, se pure alcuni studi suggeriscono un picco nell'età giovane adulta ed una esacerbazione in relazione agli eventi riproduttivi con una maggior richiesta di aiuto nella terza-quarta decade di vita, epoca nella quale è più frequente osservare un peggioramento della severità dei sintomi.

## **Fattori di Rischio**

Una storia familiare di SPM/DDFP o un'anamnesi positiva per disturbi della serie psichiatrica sono importanti fattori di rischio, talora associati a vissuti di trauma, abuso, violenza domestica, stress acuti e/o cronici. In tal caso, risulta spesso difficile distinguere tra disturbi preesistenti del tono dell'umore e SMP/DDFP vera e propria. Il soprappeso, la vita sedentaria, il tabagismo ed un elevato consumo di caffeina si associano a SPM/DDFP, così come la carenza di vitamina B6, di calcio e di magnesio.

## **Sintomatologia**

LA SPM comprende una ampia varietà di sintomi che sono stati attribuiti alla fase premestruale in modo più o meno appropriato nel corso dei decenni, mentre il DDFP dimostra criteri più stringenti. I più rilevanti sono quelli elencati nei criteri diagnostici dell'ACOG/RCOG ([Tabella 1](#)) e dell'APA (DSM-5) ([Tabella 2](#)), devono essere presenti negli ultimi 5 giorni (ACOG)/nell'ultima settimana (APA) del ciclo, risolversi nell'arco di

4 giorni dalla comparsa (ACOG)/iniziare a migliorare entro pochi giorni dall'inizio del flusso mestruale (APA) ed essere assenti fino al 13 giorno del ciclo (ACOG)/ridotti al minimo o assenti nella settimana dopo il termine del flusso mestruale (APA).

### Tabella 1

#### Criteri Diagnostici della Sindrome Premestruale (SPM)

- A. Almeno un sintomo affettivo o somatico  
Affettivo: "Scoppi" di rabbia, Ansia, Confusione, Irritabilità, Depressione, Isolamento Sociale;  
Somatico: Gonfiore Addominale, Sensibilità/Tensione Mammaria, Cefalea, Dolore Muscolare/Articolare, Gonfiore delle estremità, Aumento di peso
- B. I sintomi sono associati ad un impedimento nelle prestazioni sociali, accademiche o lavorative
- C. I sintomi sono presenti solamente durante la fase luteale del ciclo mestruale e si risolvono subito dopo l'inizio della mestruazione
- D. I sintomi devono essere riportati prospettivamente durante almeno due cicli mestruali, in assenza di terapie farmacologiche, molecole ormonali, alcool o droghe

### Tabella 2

#### Criteri Diagnostici di DDFP

- A. Nella maggior parte dei cicli mestruali, i seguenti sintomi devono essere presenti nella settimana precedente l'inizio della mestruazione e devono migliorare entro pochi giorni dall'inizio della mestruazione, scomparendo nella settimana successiva alla mestruazione. Deve esserci almeno uno dei sintomi (1), (2), (3) e (4) e la paziente deve manifestare almeno 5 dei seguenti sintomi:
  1. **Marcata labilità affettiva (e.g. sbalzi d'umore, tristezza o pianto improvvisi, aumentata sensibilità alla critica/al rifiuto)**
  2. **Marcata irritabilità o rabbia o aumento dei conflitti interpersonali**
  3. **Umore marcatamente depresso, sentimenti di disperazione o pensieri autocritici**
  4. **Ansia marcata, tensione e/o sentirsi con i nervi a fior di pelle**
  5. Ridotto Interesse nelle Attività Abituali
  6. Difficoltà soggettiva di Concentrazione
  7. Letargia, Affaticamento o marcata Mancanza di Energia
  8. Marcata modificazione dell'appetito, alimentazione eccessiva o craving per alimenti specifici
  9. Ipersonnia o insonnia
  10. Senso di sopraffazione o di essere fuori controllo
  11. Sintomi fisici come sensibilità o tensione mammaria, artralgie o mialgie, sensazione di "gonfiore", incremento di peso
- B. I sintomi sono associati ad un disagio clinicamente significativo con interferenza sul versante lavorativo, scolastico, e sulle consuete attività sociali o le relazioni con gli altri.
- C. Non si tratta dell'esacerbazione dei sintomi di un altro disturbo.
- D. Il Criterio A dovrebbe essere confermato da valutazioni prospettiche quotidiane per almeno due cicli mestruali sintomatici.
- E. I sintomi non sono attribuibili agli effetti di sostanze (e.g., droghe di abuso, farmaci) o di un'altra condizione medica.

### Eziopatogenesi

L'aspetto più tipico della SPM/DDFP è la relazione tra il timing dell'insorgenza dei sintomi e la ciclicità mestruale. In assenza di oscillazioni ormonali, in età premenarcale, in gravidanza ed in età postmenopausale, durante cicli mestruali anovulatori, oppure in corso di terapia con analoghi del GnRH o in seguito ad

ovariectomia bilaterale, la SPM/DDFP non rappresenta un'entità clinica. La ricerca si è pertanto orientata a chiarire il coinvolgimento degli steroidi gonadici nella fisiopatologia dei sintomi e, dal momento che esiste una dominanza di sintomi emotivi e comportamentali, del sistema nervoso centrale (SNC) come organo bersaglio, identificando di volta in volta un possibile candidato, soprattutto il progesterone prodotto dal corpo luteo in relazione ai suoi livelli plasmatici, alle sue oscillazioni ed al suo rapporto con l'estradiolo. Progesterone ed estradiolo, insieme ad altri ormoni coinvolti nel benessere riproduttivo femminile [testosterone, cortisolo deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S), prolattina, tiroxina] non differiscono, però, tra le donne con SPM/DDFP ed i controlli sani. In breve, sulla base delle ricerche più recenti, si ritiene che le donne con SPM/DDFP manifestino da un lato una intolleranza progestinica e dall'altro una sensibilità bimodale paradossa all'allopregnanolone, uno dei metaboliti neuroattivi del progesterone prodotto sia a livello ovarico sia a livello cerebrale, che non esercita i suoi effetti attraverso i recettori classici del progesterone, ma ha un'azione benzodiazepino-simile tramite la modulazione di un diverso meccanismo recettoriale. L'allopregnanolone si lega, infatti, al sito allosterico del recettore GABA<sub>A</sub> e aumenta la sensibilità al GABA, il principale neurotrasmettitore inibitorio nel SNC che regola stress, ansia, allerta, soglia di eccitazione neuronale, ecc. L'ipotesi attuale si basa sulla possibilità che le donne con SPM/DDFP abbiano una ridotta sensibilità al sito di legame dell'allopregnanolone (e al sito delle benzodiazepine) sul recettore GABA<sub>A</sub> e che la serotonina, un neurotrasmettitore fondamentale nella modulazione dell'umore e del comportamento, contribuisca a ripristinare la sensibilità GABAergica. La disregolazione del tono serotoninergico, influenzato anch'esso dalle fluttuazioni degli estrogeni e del progesterone/sostanze ad azione progestinica, gioca un ruolo, dunque, altrettanto importante nell'eziopatogenesi della SPM/DDFP che è confermato dall'impiego degli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRIs, SNRIs), degli agenti di rilascio della serotonina dei precursori serotoninergici (come il triptofano) e degli agonisti del recettore serotoninergico, che aumentano tutti la biodisponibilità del neurotrasmettitore a livello delle sinapsi neuronali, nel management terapeutico dei sintomi in ambito psichiatrico. Il blocco degli effetti dell'allopregnanolone sul recettore GABA<sub>A</sub> è allo stato attuale un possibile target terapeutico della SPM/DDFP grazie all'azione del suo isomero isoallopregnanolone (Sepranolone, UC1010), una molecola con dati di potenziale efficacia.

Altri possibili meccanismi eziopatogenetici coinvolgono la modulazione estrogenica e progestinica del sistema renina-angiotensina-aldosterone che giustifica alcuni sintomi, come per esempio la ritenzione idrica ed il gonfiore che si manifestano durante la fase luteale, oltre che la presenza di polimorfismi recettoriali [gene del recettore 1 degli estrogeni (ESR1)] capaci di alterare la sensibilità all'azione fisiologica degli steroidi gonadici.

### **Iter Diagnostico**

Il primo passo nella gestione della sindrome premestruale è stabilire con precisione una diagnosi, per la quale l'esame obiettivo e i test di laboratorio non risultano essere

esaurienti. La diagnosi dipende interamente da un'accurata anamnesi ginecologica e psichiatrica, e dal monitoraggio della frequenza e della regolarità dei sintomi.

L'anamnesi deve mirare a individuare i sintomi caratteristici della SPM/DDFP e a differenziarli da quelli psichiatrici con i quali spesso si sovrappongono (Tabella 3).

<b>Tabella 3. Elementi Anamnestici Base per SPM/DDFM</b>
--

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Storia mestruale e riproduttiva (frequenza, durata, dolore, regolarità, amenorrea, ultima mestruazione, gravidanze, allattamento)</li><li>• Storia di SPM/DDFP (età di insorgenza, caratteristiche, timing, intensità, assenza o presenza dopo le mestruazioni, intervallo libero da sintomi durante la fase follicolare)</li><li>• Interferenza con l'attività lavorativa, scolastica, sociale, familiare (almeno 3-5 giorni), livello di distress</li><li>• Problema latente (psicologico, fisico, medico) che peggiora prima dell'inizio delle mestruazioni</li><li>• Condizioni mediche coesistenti possono mimare sintomi premestruali o peggiorare in fase luteale (mastodinia, dolore pelvico cronico, patologie reumatologiche/autoimmuni/allergiche, tireopatie, sindrome dell'intestino irritabile, cistite interstiziale, dismenorrea secondaria, endometriosi, vulvodinia)</li><li>• Ideazione suicidaria</li><li>• Uso di alcool o di stupefacenti</li><li>• Violenze domestiche, traumi</li><li>• Tolleranza di terapie ormonali pregresse o in corso</li><li>• Atteggiamento positivo nei confronti di metodi contraccettivi di barriera</li><li>• Atteggiamento nei confronti di trattamenti per SPM/DDFP</li><li>• Precedenti trattamenti per SPM/DDFP (efficacia, effetti collaterali)</li><li>• Aderenza ai trattamenti farmacologici</li></ul> |
|--|

La diagnosi deve basarsi sui criteri sovraesposti (Tabella 1 e Tabella 2) e mediante un questionario di screening dei sintomi premestruali (PSST) che comprende 19 elementi che consentono alla paziente di dare un valore alla severità dei sintomi in modo retrospettivo ed è utile come screening di sospetto DDFP (Figura 1).

Lo strumento più affidabile per la valutazione dei sintomi in modo prospettico è l'utilizzo di un diario in cui la paziente riporta la propria sintomatologia in termini di modalità di insorgenza, durata e severità dei sintomi in relazione alle diverse fasi del ciclo mestruale, per un periodo che comprenda almeno due cicli mestruali. I questionari diagnostici di uso corrente nella pratica clinica prevedono l'attribuzione di un punteggio ai diversi sintomi e comprendono una serie di diari possibili. Il calendario delle esperienze premestruali (COPE) include 22 sintomi raggruppati in 4 categorie (sintomi reattivi dell'umore, sintomi del sistema autonomo/cognitivo, sintomi del sistema appetitivo, sintomi correlati alla ritenzione idrica (Figura 2)). Anche una scala visuo-analogica (VAS) dei principali sintomi riportati dal DSM-5 (sbalzi d'umore, irritabilità, ansia e depressione) che consiste in una linea verticale di 100 mm etichettata 0 = "nessun sintomo" all'estremità sinistra e 100 = "grave" all'estremità destra può essere utile a quantificare l'entità dei disturbi.

Attualmente, nessun calendario è stato universalmente accettato come scala prospettica ideale e nessuno dei questionari presenta valori di cut-off per diagnosticare la SPM/DDFP. Dopo il completamento dei calendari mestruali, le donne possono mostrare:

- 1) sintomi che sono iniziati nella fase premenstruale e si sono neutralizzati all'inizio delle mestruazioni o poco dopo (sindrome premenstruale, SPM o nella sua forma più severa disturbo disforico premenstruale, DDFP);
- 2) sintomi che peggiorano durante la fase premenstruale (peggioramento premenstruale di un'altra condizione);
- 3) sintomi continui o sporadici non correlati a una fase del ciclo mestruale (né SPM né DDFP).

Spesso, molti dei sintomi del DDFP (irritabilità, depressione ansia e umore labile) sono gli stessi di quelli riscontrati da donne con altri disturbi psichiatrici ed è, dunque, indispensabile escludere un altro disturbo psichiatrico pre-esistente. Il fattore chiave nel formulare la diagnosi è l'associazione temporale dei sintomi con il ciclo mestruale. Alcune diagnosi differenziali includono:

1. Disturbo depressivo maggiore: i sintomi della depressione includono umore basso, anedonia, alterazione dell'appetito, disturbi del sonno, difficoltà di concentrazione e pensieri suicidi. Circa la metà dei casi di SPM/DDFP può avere una diagnosi coesistente di depressione. Una diagnosi di SPM/DDFP può precedere una diagnosi di depressione o può essere che i due disturbi coesistano. I criteri per la diagnosi di questi disturbi sono diversi ma non esclusivi.
2. Disturbo d'ansia generalizzato: I sintomi dell'ansia comprendono palpitazioni e sentimenti di paura. I triggers possono degli attacchi di ansia possono essere identificati per la paziente dimostra un atteggiamento di evitamento di questi trigger. L'ansia cronica o situazionale non varia con il ciclo mestruale. Disturbo d'ansia generalizzato e DDFP possono coesistere. I criteri sono diversi, ma non esclusivi.

**Figura 1. Strumento di screening dei sintomi premenstruali**

(Per favore, inserisci una "X" all'interno della casella appropriata)

Hai uno o più dei seguenti sintomi premenstruali che *iniziano prima* della mestruazione e si *fermano* entro alcuni giorni dal sanguinamento?

SINTOMO	PER NULLA	LIEVE	MODERATO	SEVERO
1) Marcata irritabilità o rabbia				
2) Ansia marcata / tensione				
3) tristezza o pianto improvvisi, ipersensibilità alle critiche				
4) Umore depresso, sentimenti di rassegnazione sconforto disperazione				
5) Ridotto Interesse nelle attività abituali lavorative				
6) Ridotto Interesse nelle attività abituali domestiche				
7) Ridotto Interesse nelle attività abituali sociali				
8) Difficoltà soggettiva di concentrazione				
9) Letargia, affaticamento o marcata mancanza di energia				
10) Alimentazione eccessiva o irrefrenabile desiderio per alimenti specifici				
11) Insonnia				
12) bisogno eccessivo di dormire o uno stato di sonnolenza continuo				
13) Sensazione di essere sopraffatti o fuori controllo				
14) Sintomi fisici: tensione mammaria, mal di testa, dolori articolari o muscolari, sensazione di gonfiore, aumento di peso				
<b>Tali sintomi hanno interferito con la</b>				
A – tua efficienza e produttività				
B – le tue relazioni con i colleghi				
C – le tue relazioni con i familiari				
D – le tue consuete attività sociali				
E – le tue responsabilità domestiche				

**PUNTEGGIO**

CRITERI PER LA DIAGNOSI di PMDD:

- 1) almeno uno di 1, 2, 3, 4 severo
- 2) in aggiunta almeno quattro da 1 a 14 da moderato a severo
- 3) almeno uno tra A, B, C, D, E severo

CRITERI PER LA DIAGNOSI di PMS MODERATA-SEVERA:

- 1) almeno uno di 1, 2, 3, 4 da moderato a severo
- 2) in aggiunta almeno quattro da 1 a 14 da moderato a severo  
almeno uno tra A, B, C, D, E da moderato a severo

## Figura 2. Calendario delle esperienze premenstruali

Nome e Cognome \_\_\_\_\_ Mese/Anno \_\_\_\_\_ Età \_\_\_\_\_ Progressivo # \_\_\_\_\_

Comincia a compilare il calendario a partire dal primo giorno del tuo ciclo mestruale, inserisci la data nella casella al di sotto del giorno del ciclo.

Giorno 1 rappresenta il tuo primo giorno di sanguinamento. Colora la casella (■) se hai avuto sanguinamento. Inserisci una X se hai avuto spotting.

Se uno o più sintomi sono inseriti nella stessa categoria (per esempio nausea, diarrea, stipsi) non hai bisogno di indicarli tutti. Dai un voto da 1 a 3 al sintomo più fastidioso.

**Peso:** Pesati prima di fare colazione. Segna il peso in kg nella casella al di sotto della data.

**Sintomi:** Elenca la severità di ciascun sintomo utilizzando la seguente scala. Dai un voto ad ogni sintomo all'incirca allo stesso orario della sera.

0 = Nulla (sintomo non presente)

2 = Moderato (interferisce con le attività routinarie)

1 = Lieve (avvertito ma non preoccupante)

3 = Severo (intollerabile, non permette le attività routinarie)

**Altri sintomi:** Se hai avuto altri sintomi non elencati, scrivi in questa sezione e riportane la severità.

⊕ **Farmaci:** Elenca ogni farmaco assunto. Inserisci una X nel giorno in cui l'hai assunto.

Sanguinamento																					
Giorno del ciclo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Data																					
Peso																					
<b>SINTOMI</b>																					
Acne																					
Gonfiore addominale																					
Tensione mammaria																					
Crampi addominali																					
Stanchezza																					
Mal di testa																					
Sudorazione (mani, caviglie, mammelle)																					
Episodi di rabbia, discussioni, comportamenti violenti																					
Ansia, tensione, nervosismo																					
Senso di imbarazzo																					
Confusione, difficoltà di concentrazione																					
Piangere facilmente																					
Depressione																					
Ricerca spasmodica di cibo (dolce o salato)																					
Smemoratezza																					
Irritabilità																					
Aumento dell'appetito																					
Sbalzi d'umore																					
Cambiamenti nel desiderio/attività sessuale																					
Desiderio di solitudine																					
<b>Altri sintomi</b>																					
1.																					
2.																					
<b>Farmaci</b>																					
1.																					
2.																					
3.																					

## MANAGEMENT TERAPEUTICO

Le opzioni terapeutiche comprendono: terapie non farmacologiche, agenti psicotropi, terapie ormonali, diuretici e trattamenti chirurgici (Tabella 4).

### Terapie non farmacologiche

- dieta: durante la fase luteale, la riduzione dell'assunzione di alcool, caffeina e zuccheri semplici a favore dei carboidrati complessi sembrerebbe incrementare il rilascio di serotonina e quindi avere effetti benefici in particolar modo sui sintomi affettivi e comportamentali;
- esercizio fisico: in qualità di stabilizzatore dell'umore, può determinare miglioramento dei sintomi sia somatici che affettivi, anche se non vi sono sufficienti evidenze a riguardo;
- micronutrienti: vitamina B6 (utile al dosaggio di 100 mg/die; dosi superiori a 200 mg/die possono provocare episodi di neuropatia periferica), calcio (influenza la neuromodulazione e quindi risulta utile nel trattamento della sindrome premestruale alla dose di 1000-1200 mg/die), magnesio ad elevata biodisponibilità (citrato, pidolato, bisglicinato). Alcuni studi ne evidenziano l'efficacia se somministrato durante la fase premestruale, ossia dal 15° giorno del ciclo mestruale fino all'inizio del flusso successivo;
- erbe medicinali: le maggiori evidenze sono disponibili per agnocasto sulla mastodinia e l'adattamento allo stress (alla dose di 20-40 mg/die; agisce legandosi ai recettori D2 della dopamina, a quelli degli oppioidi e ai recettori  $\beta$  degli estrogeni), ginkgo biloba (utile nel trattamento di diversi disturbi mentali, ha la capacità di migliorare la memoria, grazie alle sue proprietà antiossidanti; è stata dimostrata la sua efficacia se utilizzato durante la fase luteale); iperico (attraverso azione modulatrice sulla sintesi dei neurotrasmettitori; sintomi comuni quali gonfiore, desiderio di cibo, cefalea e faticabilità sono significativamente ridotti con utilizzo di compresse giornaliere da 900 mg); altre sostanze di medicina complementare e alternativa sono ampiamente utilizzate, ma al momento mancano delle solide evidenze.
- terapie cognitivo-comportamentali (CBT): sono dei trattamenti psicosociali applicati ai disturbi dell'umore durante i quali la paziente identifica i propri pensieri negativi e i comportamenti disadattivi. Con una guida professionale, i pazienti sviluppano quindi strategie adattative (coping) per affrontare i modelli di comportamento non sani. Si è rivelata particolarmente utile per affrontare i disagi somatici e affettivi associati alla sindrome premestruale aiutando le donne a gestire i sintomi emozionali.

Si raccomanda un periodo di trattamento di almeno 3 mesi.

### Agenti psicotropi

Gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRIs) rappresentano gli psicotropici di scelta, con effetti che coinvolgono l'allopregnanolone ed il sistema GABAergico.

Vi sono quattro principali strategie di trattamento con SSRIs:

- Continua: si è dimostrata più efficace nel ridurre i sintomi depressivi e somatici ed andrebbe consigliata alle pazienti che presentano sintomatologia (anche se subclinica) durante la fase follicolare e alle donne con cicli mestruali irregolari, quindi incapaci di identificare l'inizio della fase luteale. È utile, inoltre, per le pazienti che hanno difficoltà nel ricordare di assumere ciclicamente il medicinale o che

mostrano effetti collaterali a seguito dell'inizio e della successiva sospensione di assunzione degli SSRI.

- Intermittente: somministrazione soltanto durante la fase luteale (inizio: 14 giorni prima dell'atteso flusso mestruale; fine: al primo giorno di flusso mestruale), utile per le donne con cicli mestruali regolari che vogliono limitare gli effetti collaterali a lungo termine, in particolar modo le potenziali disfunzioni sessuali.
- Semi-intermittente: prevede un'assunzione quotidiana di SSRI a basso dosaggio, con incremento della dose nel corso della fase luteale
- Sintomo-correlata: prevede l'inizio del trattamento in concomitanza alla comparsa dei sintomi, fino all'inizio del flusso mestruale; questa strategia consente alle donne di adattare il proprio regime terapeutico in base alle proprie esigenze.

Tutti i principi attivi dei SSRIs possono essere somministrati con diversi dosaggi: indipendentemente dalla modalità di assunzione, è stata dimostrata l'efficacia dei bassi dosaggi, soprattutto in fase iniziale; se la risposta risulta insufficiente dopo il primo ciclo di trattamento, dovrebbe essere incrementato il dosaggio al ciclo successivo oppure andrebbe cambiata la tipologia di farmaco. Gli effetti benefici possono essere attesi già dopo le prime 48 ore di trattamento, con un tasso di risposta variabile tra il 50 e il 90%. Effetti collaterali come nausea, insonnia, cefalea, affaticabilità, diarrea e vertigini sono comuni all'inizio della terapia con SSRIs (incidenza del 15%), ma usualmente si riducono dopo i primi giorni di trattamento. Al contrario, disfunzioni sessuali come calo della libido o orgasmo ritardato possono persistere (incidenza 9-30%), ma generalmente tendono a scomparire rapidamente dopo la sospensione degli SSRIs. Talvolta, dopo la prima settimana di trattamento, può verificarsi un aumento dell'ansia. A causa del rischio di recidiva, la sospensione della somministrazione continua deve essere graduale e può essere preceduta dallo "switch" ad un regime differente (intermittente). La combinazione di SSRIs con altri farmaci (es. associazione di più antidepressivi) non è stata studiata sistematicamente per il trattamento del DDFP. Le donne desiderose di gravidanza dovrebbero ricevere un counselling specifico sui seguenti aspetti: le terapie andrebbero sospese in corso di gravidanza dal momento che i sintomi della tendono a regredire. In previsione di una gravidanza è preferibile utilizzare SSRIs compatibili (Sertralina, Citalopram), anche se gli effetti degli antidepressivi sulla gravidanza hanno mostrato risultati controversi e la maggior parte di questi farmaci resta relativamente sicura. Tuttavia, emergono delle preoccupazioni significative relative all'evidenza di un elevato rischio di parto pretermine, di difficoltà di adattamento neonatale e di malformazioni cardiache congenite (soprattutto da paroxetina).

### **Terapie ormonali**

Il rationale di utilizzo delle terapie ormonali si basa sul fatto che in queste pazienti vi è un'alterata sensibilità alle fluttuazioni ormonali tipiche dell'età fertile. Estrogeni e progesterone sono steroidi neuroattivi che possono influenzare direttamente o indirettamente le funzioni del SNC. Un'eccessiva risposta alle fluttuazioni degli ormoni sessuali si riscontra in molte donne affette da disturbi dell'umore e questo rafforza l'ipotesi della presenza di una "finestra di vulnerabilità" nella vita riproduttiva. Tali terapie comprendono:

- Contraccettivi ormonali combinati (CHC): agiscono attraverso la soppressione dell'ovulazione e delle fluttuazioni ormonali e dimostrano effetti benefici per i sintomi sia affettivi che somatici; di prima scelta sono le associazioni contenenti drospirenone 3mg/EE 20mcg, di seconda scelta quelle contenenti altri progestinici;

la riduzione dell'intervallo libero da farmaco (da 7 a 4 giorni o in somministrazione continua/estesa) è fondamentale per l'efficacia terapeutica

- Estrogeni: l'uso di estrogeni in associazione a progesterone non è supportato da evidenze di sufficiente qualità
- Progestinici: non si sono dimostrati efficaci e pertanto non sono raccomandati
- Danazolo: alla dose di 200 mg è stato proposto nella fase luteale per contrastare i sintomi mammari, ma nella pratica clinica è scarsamente utilizzato in quanto gravato da effetti collaterali di tipo virilizzanti
- Agonisti del GnRH (GnRH-A): costituiscono l'ultima linea di trattamento delle forme più severe, richiedono l'associazione di add-back therapy (HRT, tibolone) e monitoraggio della massa ossea con densitometria ossea (DEXA) dopo 6 mesi

### **Diuretici**

Lo spironolattone, un antagonista del recettore dell'aldosterone, al dosaggio di 100 mg/die durante la fase luteale ha dimostrato riduzione dei sintomi sia somatici che affettivi, necessita di monitoraggio periodico per il rischio correlato di iperkaliemia.

### **Trattamenti chirurgici**

Istero-annessiectomia bilaterale oppure oovariectomia bilaterale in donne non più desiderose di prole

### **Algoritmo per il management della SPM/DDFP**

L'algoritmo per il management della SPM/DDFP prevede la corretta integrazione delle informazioni di carattere diagnostico e di tutte le opzioni di trattamento (farmacologiche e non). Mentre i ginecologi sono responsabili della diagnosi clinica iniziale (anamnesi, valutazione prospettica dei sintomi) e delle cure primarie, per le forme severe e resistenti al trattamento è indicato un approccio multidisciplinare che includa nutrizionisti, psicologi e psichiatri, quest'ultimi indispensabili in presenza di DDFL o di varianti di SPM con comorbidità psichiatriche. Bisogna porre particolare attenzione al counselling nelle pazienti nel post-partum e nella transizione perimenopausale dal momento che sussiste un rischio più elevato di sviluppare depressione.

Le strategie di trattamento variano in relazione alla intensità dei sintomi (lievi, moderati o severi), desiderio riproduttivo, efficacia, comparsa di effetti collaterali (Tabella 5).

In caso di pazienti *naive*, sintomatologia lieve o di breve durata, o di riluttanza all'assunzione di farmaci, la prima linea di intervento comprende un trial di 2-3 mesi con terapie come esercizio fisico, dieta (assunzione di carboidrati complessi durante la fase luteale tardiva), vitamina B6 (100 mg al giorno), calcio (1000-1200 mg al giorno), erbe medicinali (Vite agnocasto, Iperico, Gingko biloba); è, inoltre consigliata l'associazione di un ciclo di terapia cognitivo-comportamentale (CBT) che viene di solito effettuato in 12 sedute.

In caso di pazienti con sintomi moderati/severi o con persistenza di sintomi dopo 2-3 mesi di terapie di prima linea, la seconda linea di trattamento comprende in relazione al desiderio riproduttivo, alla necessità di contraccezione, ad eventuali rischi di assunzione di molecole ormonali (per esempio TVP):

- terapia contraccettiva ormonale combinata preferendo le associazioni con drospirenone ed un intervallo ridotto a 4 giorni o l'assunzione continua/intermittente
- SSRI con assunzione iniziale del dosaggio più basso del range delle dosi terapeutiche; se la risposta risulta insufficiente dopo il primo ciclo di trattamento, può

essere incrementato il dosaggio oppure cambiato il tipo di SSRI o lo schema di somministrazione.

Alle pazienti che iniziano la terapia con SSRI dovrebbe essere offerto un primo appuntamento per il follow-up dopo 1 settimana di trattamento, al fine di valutare l'aumento dell'ansia; nelle donne che cercano una gravidanza, è indicato un attento counselling, il citalopram e la sertralina sono comunque i farmaci i preferiti.

In pazienti non-responder o con effetti collaterali, i trattamenti successivi comprendono:

- spironolattone, con counseling specifico per l'uso di metodi contraccettivi di barriera e monitoraggio periodico del potassio sierico;

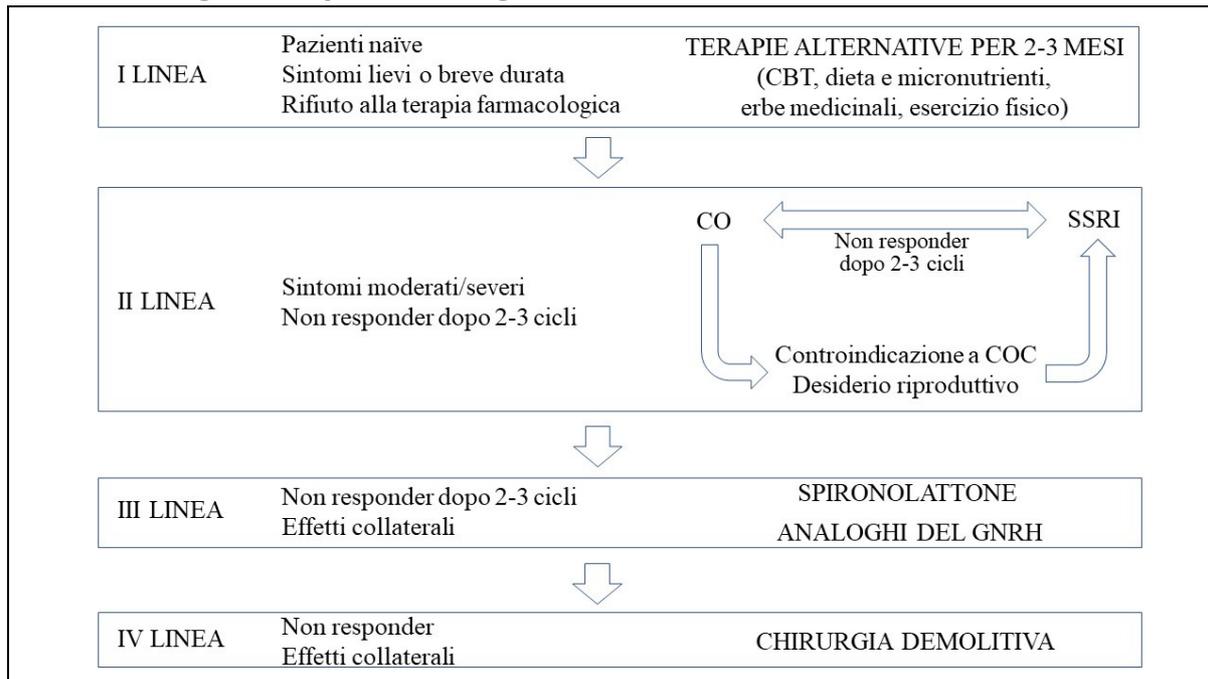
- GnRH-A 3.75 per 3-6 mesi, il trattamento deve essere interrotto qualora si riscontri dopo un anno una riduzione significativa della densità minerale ossea.

La chirurgia con ovariectomia bilaterale con o senza isterectomia è l'ultima risorsa terapeutica e non deve essere presa in considerazione, se non si è prima effettuato un ciclo di trattamento con GnRH-A.

**Tabella 4. Trattamenti per il management di SPM/DDFP con relativo livello di evidenza (LE)**

	Principio attivo	Posologia	Schema di trattamento	LE
Micro-nutrienti	Calcio Vitamina B6 Magnesio	1000-1200 mg/die 50-100 mg/die 200-500 mg/die	Continuo per almeno 3 mesi	C
Erbe	Vite agnocasto Iperico Gingko biloba	20 mg/die 900 mg/die 120-160 mg/die	Continuo Continuo Fase luteale	C
SSRI	Sertralina Fluoxetina Escitalopram Paroxetina Citalopram	50-150 mg/die 10-20 mg/die 10-20 mg/die 12.5-25 mg/die 10-30 mg/die	Continuo, intermittente, semi- intermittente o sintomo-dipendente	A
Soppressori ovulazione	Contraccettivi orali combinati	I scelta: drospirenone 3mg/EE20mcg*	Intervallo libero da farmaco: 4 giorni** o continua	*B **A
	Analoghi GnRH	3,75 mg al mese	per 3-6 mesi	A
Diuretici	Spironolattone	100 mg/die	Fase luteale	C

**Tabella 5. Algoritmo per il management di SPM/DDFP**



## Conclusioni

La SPM è un disturbo molto comune tra le donne in età riproduttiva che il ginecologo è spesso chiamato a diagnosticare con una serie di domande mirate e l'uso di strumenti di monitoraggio della periodicità dei sintomi in relazione alle fasi del ciclo mestruale. I sintomi sono sia somatici che affettivi e interferiscono con le attività della vita quotidiana. Talvolta, i disturbi della serie affettiva sono di intensità severa e configurano il DDFP che richiede un approccio psichiatrico. Le strategie terapeutiche mirano sia alla soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio che alla modulazione dei sistemi centrali di neurotrasmissione, oltre che comprendono strategie dietetiche, nutraceutiche e comportamentali.

## Bibliografia Scelta

American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Women's Health Care: A Resource Manual. 4th ed. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2014:607-13.

Green LJ, O'Brien PMS, Panay N, Craig M on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of premenstrual syndrome. BJOG. 2017;124:e73-e105.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

O'Brien PM, Bäckström T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, Epperson CN, et al. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMD Montreal consensus. Arch Womens Ment Health. 2011;14:13-21.

Studd J, Nappi RE. Reproductive depression. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28 Suppl 1:42-5.

Yonkers KA, Simoni MK. Premenstrual disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218:68-74.

Appleton SM. Premenstrual Syndrome: Evidence-based Evaluation and Treatment. *Clin Obstet Gynecol* 2018;61:52-61.

Reid RL, Soares CN. Premenstrual Dysphoric Disorder: Contemporary Diagnosis and Management. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;40:215-23.

Stute P, Bodmer C, Ehlert U, Eltbogen R, Ging A, Streuli I, von Wolff M. Interdisciplinary consensus on management of premenstrual disorders in Switzerland. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33:342-8.

Tiranini L, Martella S, Cucinella L, Piccinino M, Rossini R, Martini E, Stincardini G, Bosoni D, Righi A, Nappi RE. Premenstrual syndrome. In: *Obstetric and Gynecological Women's Health. Prevention and Safeguard*, Springer International Publishing, 2020.