

La fisiopatologia della mestruazione (la dismenorrea, la sindrome premestruale, la contraccezione ormonale)

Caso clinico

Elisa, 21 anni, giunge dal ginecologo per sintomatologia legata al ciclo e riferisce necessità contraccettive. Mai gravidanze.

In buona salute, non allergie note. Normopeso (BMI 22,5 kg/m²), fumatrice (8 sigarette/die), alcol sociale (2 unità/settimana), alimentazione varia e regolare, non attività fisica.

Anamnesi ginecologica: menarca a 13 anni, indi cicli mestruali oligomenorroidici (ritmo: 45 giorni, intensità: ipermenorrea, durata: 7 giorni), sintomi premestruali lievi (tensione mammaria, irritabilità, cefalea), dismenorrea moderata (primi 2 giorni di flusso) controllata da 1 dose/die di FANS. Acne lieve al volto.

All'età di 16 anni, Elisa ha assunto una terapia estroprogestinica in regime 21/7 a scopo contraccettivo, ben tollerata, fino all'età di 20 anni. Alla sospensione, cicli mestruali regolari per ritmo, quantità e durata (ritmo: 30 giorni, intensità: normale flusso, durata: 6 giorni) con sintomi premestruali invalidanti circa 7 giorni prima del flusso mestruale (tensione mammaria, cefalea, ritenzione idrica con incremento ponderale di 2 kg, sbalzi d'umore con crisi di pianto, peggioramento dell'acne) che regrediscono alla comparsa del flusso mestruale. Dismenorrea moderata nei primi 2 giorni di flusso. Attualmente riferisce nuovamente necessità contraccettive.

Esame obiettivo ginecologico: nella norma. **Ecografia pelvica transvaginale:** nella norma.

Diagnosi: Elisa presenta probabilmente una sindrome premestruale che andrebbe meglio caratterizzata mediante la compilazione di un diario dei sintomi correlati alla ciclicità mestruale per almeno 2 mesi consecutivi.

Trattamento: Stante le necessità contraccettive, si prescrive terapia estroprogestinica in regime 24/4, dopo aver misurato la pressione arteriosa, nella norma. Si esegue counselling sui fattori di rischio modificabili (fumo di sigaretta, alcol) e sul ruolo benefico della regolare attività fisica.

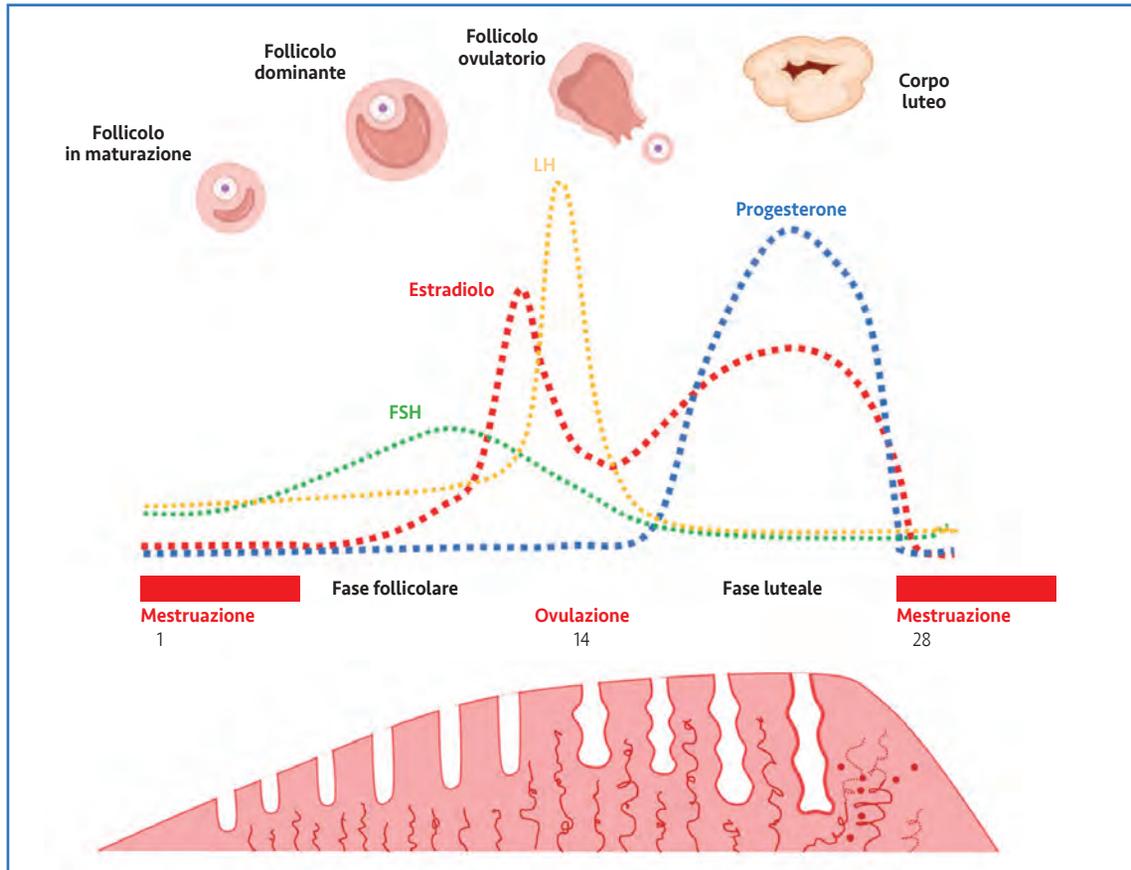
La fisiologia della mestruazione

La mestruazione è un processo riproduttivo in cui i due terzi superiori dell'endometrio (strato funzionale) si sfaldano, con successiva rigenerazione a partire dallo strato basale. Il normale ciclo mestruale ha una durata di circa 28 giorni e per convenzione il conteggio dei giorni del ciclo inizia con il primo giorno di mestruazione.

I fenomeni che regolano la mestruazione si mani-

festano a livello dell'ovaio (ciclo ovarico) e dell'endometrio (ciclo uterino) come indicato in **Figura 1.1**. Nella *fase follicolare* del ciclo ovarico, si assiste alla crescita di un follicolo dominante mediata dall'ormone follicolostimolante (FSH), una gonadotropina rilasciata dall'adenipofisi, in seguito allo stimolo dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) ipotalamico, che a sua volta risulta influenzato da numerosi fattori neuroendocrini. In-

Figura 1.1. Il ciclo mestruale ovarico e uterino.



nanzitutto, i neuroni KNDy che rilasciano kisspeptina, e altre sostanze (neurochinina B, dinorfina), hanno un ruolo fondamentale nell'attivazione della pubertà e nella regolazione del ciclo mestruale fino alla menopausa. Altri fattori comprendono il sistema oppioide (POMC/CART), i principali sistemi neurotrasmettitoriali (GABA, serotonina, dopamina, noradrenalina) e numerosi neuromodulatori che mediano le afferenze centrali e periferiche (stress, segnali metabolici, ecc) capaci di influenzare la funzione riproduttiva.

I livelli crescenti di estradiolo, il principale estrogeno femminile prodotto dal follicolo in maturazione, determinano cambiamenti dell'endometrio in senso *proliferativo*, con moltiplicazione delle cellule epiteliali e stromali, aumento della tortuosità delle ghiandole stromali e incremento dell'angiogenesi. Nella fase proliferativa avanzata, l'aumento dell'estradiolo prodotto dal follicolo dominante preovulatorio favorisce un meccanismo di feedback positivo ipotalamo-ipo-

fisario che determina un picco di rilascio dell'ormone luteinizzante (LH), l'altra gonadotropina secreta dall'adenoipofisi. Dopo 36 ore, ovvero intorno al 14° giorno del ciclo mestruale, si assiste al fenomeno dell'ovulazione, che consiste nel rilascio dell'ovocita da parte del follicolo ovulatorio verso la tuba di Falloppio. Ciò che rimane del follicolo si trasforma in corpo luteo che ha la funzione di secernere progesterone, oltre agli estrogeni (*fase luteale*). Gli ormoni steroidei si legano ai loro recettori endometriali stimolando l'accumulo cellulare di glicogeno e lo sviluppo delle arteriole spirali e dei plessi capillari subepiteliali. In particolare, il progesterone favorisce il processo di decidualizzazione con un aumento della densità delle cellule stromali, della dilatazione ghiandolare e dell'attività secretoria epiteliale (*fase secretiva*). Circa 10 giorni dopo l'ovulazione, in assenza di gravidanza, il corpo luteo inizia a regredire perdendo la sua funzione endocrina, fino ad essere sostituito da tessuto fibroso (corpus albicans). La conseguente

La fisiopatologia della mestruazione (la dismenorrea, la sindrome premestruale, la contraccezione ormonale)

significativa riduzione dei livelli di progesterone determina l'insorgenza di processi degenerativi a carico dell'epitelio ghiandolare e dello stroma decidualizzato, la fuoriuscita di sangue dai vasi superficiali e lo sfaldamento dello strato funzionale endometriale con conseguente assottigliamento del tessuto. Il sangue e l'endometrio necrotico si accumulano quindi nel lume uterino fino ad essere espulsi dall'utero attraverso la vagina come flusso mestruale, che dura dai 3 ai 6 giorni (*fase mestruale*).

La mestruazione si verifica in risposta ad un processo endocrino ed è un fenomeno di tipo infiammatorio. La rapida diminuzione del progesterone conseguente alla degenerazione del corpo luteo determina infatti l'attivazione di un'ampia gamma di chemochine perivascolari che aumentano i leucociti endometriali, soprattutto neutrofili e macrofagi. Il deficit di progesterone stimola inoltre l'enzima ciclossigenasi-2 (COX-2) implicato nella sintesi delle prostaglandine (PG), come la PGE2, potente vasodilatatore all'origine dell'edema e del dolore associati alla mestruazione, e la PGF2 α , che determina vasocostrizione e contrazione del miometrio con conseguente ipossia transitoria endometriale superficiale. Si riduce inoltre l'inibizione del fattore di trascrizione NF-kB, con conseguente traslocazione nucleare e trascrizione dei geni codificanti per citochine pro-infiammatorie, chemochine e molecole di adesione. Viene meno anche la soppressione degli effettori finali della mestruazione, ovvero le metalloproteinasi di origine stromale e leucocitaria che degradano la matrice extracellulare.

Un'alterata espressione locale di mediatori dell'infiammazione o un'alterata sensibilità alla stimola-

zione neuroendocrina comportano il manifestarsi di condizioni talvolta invalidanti quali sanguinamento uterino abbondante (HMB), dismenorrea e sindrome premestruale.

✿ *Anamnesi mestruale*

L'anamnesi mestruale è parte fondamentale dell'anamnesi ginecologica. Consiste nell'indagare le caratteristiche dei cicli mestruali, ovvero la frequenza, l'intensità e la durata della mestruazione, come indicato nella **Tabella 1.1**. Alcune variazioni del ritmo mestruale vengono considerate fisiologiche in età adolescenziale e in particolare nei primi 3 anni dal menarca perché il sistema riproduttivo è ancora in via di sviluppo. È importante valutare la presenza del dolore (dismenorrea) e di eventuali altri sintomi premestruali associati alla mestruazione, oltre che la presenza di sanguinamenti uterini anomali. Importante prendere nota dell'età al menarca, ovvero alla prima mestruazione, e di alterazioni dello sviluppo puberale (pubertà precoce, ritardata, menarca indotto farmacologicamente).

Sanguinamento uterino abbondante (HMB)

✿ *Definizione ed epidemiologia*

Si definisce HMB (heavy menstrual bleeding) una perdita eccessiva di sangue mestruale, superiore agli 80 ml/ciclo, che interferisce con la qualità di vita fisica, emotiva, sociale della donna. Interessa il 10-30% delle donne in età riproduttiva e fino al 50% delle donne in perimenopausa e comporta un aumentato rischio di anemia sideropenica.

Tabella 1.1. Nomenclatura e definizione del sanguinamento mestruale e del sanguinamento uterino anomalo secondo la FIGO.

| Parametro | Normale | Anomalo |
|---|--|--|
| Frequenza | Normale: ≥ 24 e ≤ 38 giorni | Assente: amenorrea Infrequente: > 38 giorni Frequente: < 24 giorni |
| Durata | Normale: ≤ 8 giorni | Prolungato: ≥ 8 giorni |
| Regolarità | Regolare: variazione del ciclo $\leq 7-9$ giorni | Irregolare: variazione del ciclo $\geq 8-10$ giorni |
| Volume del flusso (valutazione della paziente) | Normale | Scarso Abbondante |
| Sanguinamento intermestruale | Assente | Casuale Ciclico, prevedibile (a inizio, metà o fine ciclo) |
| Sanguinamento non programmato durante terapia ormonale | Assente | Presente |

❖ *Fisiopatologia*

L'HMB può essere dovuto ad alcune patologie organiche dell'utero, sia di tipo benigno come polipi endometriali, fibromi uterini, adenomiosi, iperplasia endometriale, sia di tipo maligno come carcinoma endometriale e cervicale, e sarcoma uterino. Una piccola percentuale di donne manifesta alterazioni della coagulazione, come la malattia di Von Willebrand o la carenza di inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI), o alterazioni endocrine come le disfunzioni tiroidee.

Il progesterone riveste un ruolo chiave perché aumenta la coagulabilità mediante l'inibizione di alcune proteasi e la stimolazione degli inibitori delle proteasi come il PAI-1. Il deficit di progesterone in fase luteale può favorire la lisi dei coaguli con conseguente sanguinamento eccessivo. Dal momento che l'infiammazione è un evento chiave del processo mestruale, si ritiene che alterazioni dell'ambiente infiammatorio possano contribuire alla patogenesi di HMB. Si osserva infatti un'aumentata attività prostaglandinica (maggiori livelli dell'enzima COX-2, maggiore risposta dei recettori delle prostaglandine) che nel complesso determina una risposta infiammatoria esagerata con maggiore danno tissutale durante la mestruazione. Anche la produzione eccessiva di PGE2 (vasodilatatore) a discapito di PGF2α (vasocostrittore) condiziona una minore attività vasocostrittiva delle arterie spirali in fase premestruale. Ciò comporta da un lato un maggiore sanguinamento dal momento che è il raggio del vaso a determinare la resistenza al flusso, dall'altro un minore insulto ipossico negli strati superficiali dell'endometrio con conseguente minore espressione dei fattori pro-angiogenetici come il

Tabella 1.II. La classificazione FIGO PALM-COEIN delle cause di sanguinamento uterino anomalo (AUB) in donne in età fertile non in gravidanza.

| Cause strutturali (PALM) | Cause non strutturali (COEIN) |
|--------------------------|--|
| Polipo | Coagulopatia |
| Adenomiosi | Ovulatoria (sindrome dell'ovaio policistico, obesità, perimenopausa) |
| Leiomioma | Endometriale (infiammatoria, vascolare) |
| Malignità e Iperplasia | Iatrogena |
| | Non altrimenti classificata |

VEGF (vascular endothelial growth factor) che favorirebbero la riparazione dei vasi danneggiati. La **Tabella 1.II** riporta le principali cause organiche e non organiche dei sanguinamenti uterini anomali (AUB, *abnormal uterine bleeding*) secondo la classificazione della Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO PALM-COEIN).

❖ *Diagnosi*

La storia medica prevede l'indagine di: timing di comparsa di HMB, fattori di rischio, sintomi associati e patologie concomitanti. Un metodo clinico accurato per quantificare la perdita ematica è rappresentato da punteggi sulla Pictorial Blood Loss Assessment Chart (PBAC) (**Figura 1.2**). L'identificazione della causa richiede l'esecuzione di esami ematochimici per indagare patologie della coagulazione, disfunzioni ovulatorie e stabilire l'eventuale presenza di anemia. Oltre all'esame obiettivo ginecologico, l'ecografia pelvica risulta fondamentale per individuare eventuali patologie organiche uterine. Talvolta si rende necessaria un'indagine chirurgica di tipo mininvasivo (isteroscopia) per visualizzare la cavità uterina alla ricerca di sospetti polipi, miomi sottomucosi o iperplasia endometriale. Il test di Papanicolau (Pap-test) permette di identificare lesioni precancerose o cancerose a carico della cervice uterina. La **Figura 1.3** riporta l'algoritmo diagnostico di HMB.

Figura 1.2. Tabelle per la valutazione dell'entità di sanguinamento mestruale, Pictorial Blood Loss Assessment Chart (PBAC).

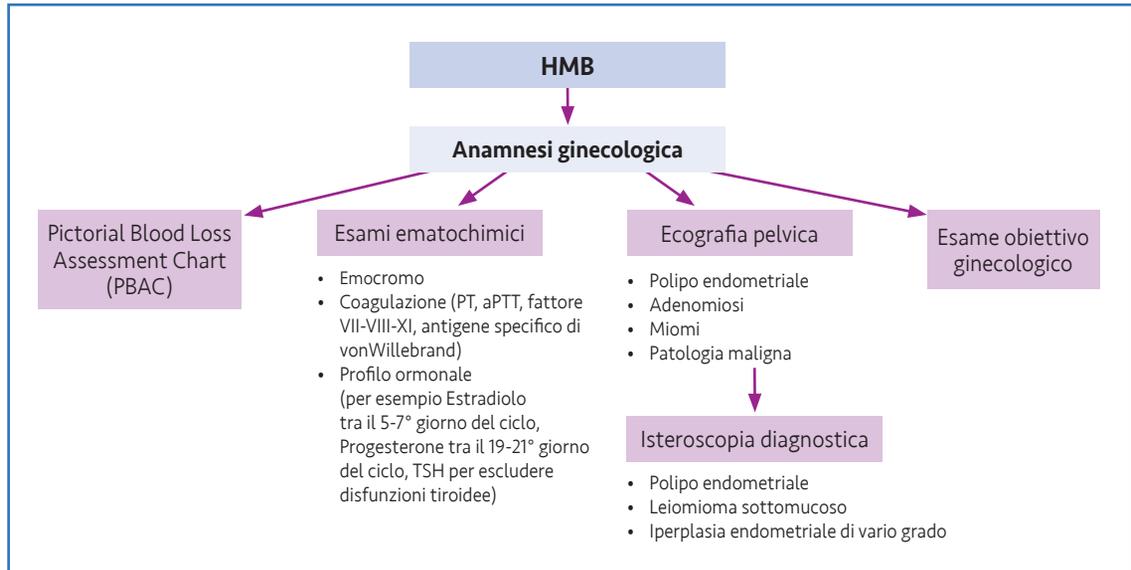
| Assorbenti | Giorno 1 | Giorno 2 | Giorno 3 | Giorno 4 | Giorno 5 | Giorno 6 | Giorno 7 | Giorno 8 |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| Coaguli/ vestiti sporchi | | | | | | | | |
| Tamponi | Giorno 1 | Giorno 2 | Giorno 3 | Giorno 4 | Giorno 5 | Giorno 6 | Giorno 7 | Giorno 8 |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| Coaguli/ vestiti sporchi | | | | | | | | |

Punteggio: Numero di assorbenti/tamponi e dimensioni dei coaguli.

La fisiopatologia della mestruazione (la dismenorrea, la sindrome premestruale, la contraccezione ormonale)

Figura 1.3. Algoritmo diagnostico di HMB.

PT: tempo di protrombina; aPTT: tempo di tromboplastina parziale attivata.



✿ **Management**

L'individuazione di una disfunzione ovulatoria con deficit di progesterone in fase luteale può orientare sulla scelta di una terapia progestinica ciclica di supporto o di una terapia contraccettiva estrogeno-progestinica o solo progestinica inibente l'ovulazione. In considerazione della patogenesi infiammatoria, l'uso di COX inibitori trova ampio spazio (FANS). In caso di mancata risposta alle terapie mediche di prima linea e di HMB con anemizzazione dovuta a fibromatosi uterina si può ricorrere all'uso di agonisti del GnRH che inducono uno stato di amenorrea da ipoestrogenismo iatrogeno inibendo il rilascio di FSH e LH. Attualmente è anche possibile utilizzare una terapia con antagonista del GnRH combinato a estrogeno-progestinico (add-back therapy) al fine di prevenire i sintomi simil-menopausali e la riduzione della densità minerale ossea dovuti allo stato di ipoestrogenismo iatrogeno.

Il trattamento chirurgico per via isteroscopica (per patologie intrauterine) o laparoscopica o laparotomica (per patologie pelviche che non interessano la cavità uterina) è mirato a rimuovere la causa organica alla base del sanguinamento eccessivo. In caso di fallimento della terapia medica in donne che hanno completato il progetto riproduttivo, l'isterectomia rappresenta una possi-

bile soluzione. L'insorgenza di anemia richiede la supplementazione marziale.

Dismenorrea

✿ **Definizione ed epidemiologia**

Si definisce dismenorrea una sensazione eccessiva di dolore durante il flusso mestruale. La dismenorrea viene tradizionalmente classificata dal punto di vista eziologico in dismenorrea primaria e secondaria. Si definisce dismenorrea primaria la sensazione dolorosa non riconducibile ad alcuna causa organica; è un disturbo frequente nelle donne con cicli mestruali ovulatori, spesso preceduta da ritenzione idrica e crampi addominali, e può associarsi a malposizioni uterine (utero retroverso). La dismenorrea secondaria è invece associata a patologie uterine o annessiali: Le cause più comuni sono:

- endometriosi
- adenomiosi
- polipi endometriali
- fibromatosi uterina
- malattia infiammatoria pelvica
- aderenze pelviche
- cisti ovariche
- masse pelviche
- stenosi cervicale
- anomalie mulleriane ostruttive congenite

- dispositivi intrauterini.

Il tasso di prevalenza della dismenorrea nelle donne in età riproduttiva varia dal 43% al 90%: questo ampio intervallo è principalmente dovuto all'assenza di test standard di diagnosi e misurazione della dismenorrea, attualmente valutata attraverso criteri soggettivi.

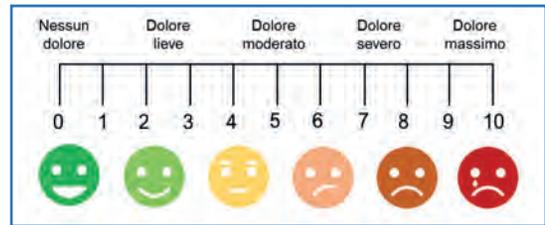
✦ *Fisiopatologia*

I meccanismi coinvolti nella genesi della dismenorrea primaria non sono completamente chiariti, ma è evidente la ipercontrattilità uterina in fase perimenzstruale che determina la riduzione del flusso ematico fino alla condizione di ischemia uterina associata alla sensazione dolorosa. Si ritiene che una risposta infiammatoria esagerata in corso di mestruazione possa causare o esacerbare l'ipercontrattilità uterina e quindi il dolore. Infatti, si è osservata una maggiore concentrazione di PGE2 e PGF2 α nel sangue mestruale delle donne dismenorriche e si è anche notato che la somministrazione intrauterina di PGF2 α , ma non di PGE2, in fase secretiva comportava un ulteriore incremento della contrattilità uterina e della vasostrizione, accentuando l'ischemia uterina. In aggiunta, è stato messo in evidenza l'effetto iperalgesico delle prostaglandine PGE2 e PGF2 α dovuto a una maggiore espressione dei recettori per le prostaglandine da parte dei neuroni sensitivi uterini. Dunque, un'alterata sintesi di prostaglandine infiammatorie nell'endometrio comporta un'augmentata contrattilità uterina e l'attivazione dei nocicettori locali, con il risultato di un'accentuata sensazione dolorosa. Episodi dolorosi ripetuti possono determinare una sensibilizzazione centrale al dolore, ovvero una percezione abnorme del dolore per stimoli periferici non così dolorosi dovuta a un'alterazione delle vie di trasmissione del dolore a livello del sistema nervoso centrale. Infatti, la dismenorrea può associarsi ad altre sindromi da ipersensibilità centrale al dolore (vulvodinia, emicrania, cefalea tensiva, sindrome del colon irritabile, cistite interstiziale).

✦ *Diagnosi*

Un'accurata anamnesi medica e ginecologica è fondamentale per indagare l'età di esordio della dismenorrea (prima o dopo i 2 anni dal menarca), la durata del dolore ed eventuali sintomi associati, la

Figura 1.4. Scala visuo-analogica del dolore (VAS).



presenza di altri disturbi ginecologici (HMB, sanguinamento intermestruale, dolore pelvico intermestruale cronico), altre comorbidità. La valutazione del grado di dismenorrea si effettua mediante una scala visuo-analogica (VAS) che riporta la percezione soggettiva del dolore da 0 (nessun dolore) a 10 (massimo dolore) (Figura 1.4). La diagnosi di dismenorrea primaria è una diagnosi di esclusione che si avvale dell'esame obiettivo ginecologico e di strumenti diagnostici come l'ecografia pelvica per escludere la presenza di cause organiche. La Figura 1.5 riporta l'algoritmo diagnostico della dismenorrea primaria e secondaria.

✦ *Management*

Alla luce del ruolo delle prostaglandine, il trattamento della dismenorrea primaria prevede l'impiego dei COX inibitori (ibuprofene, indometacina) per ridurre le contrazioni uterine e il dolore o della terapia anticoncezionale estroprogestinica o solo progestinica. Il trattamento della dismenorrea secondaria consiste nella presa in carico medica o chirurgica della patologia organica sottostante.

Sindrome premestruale

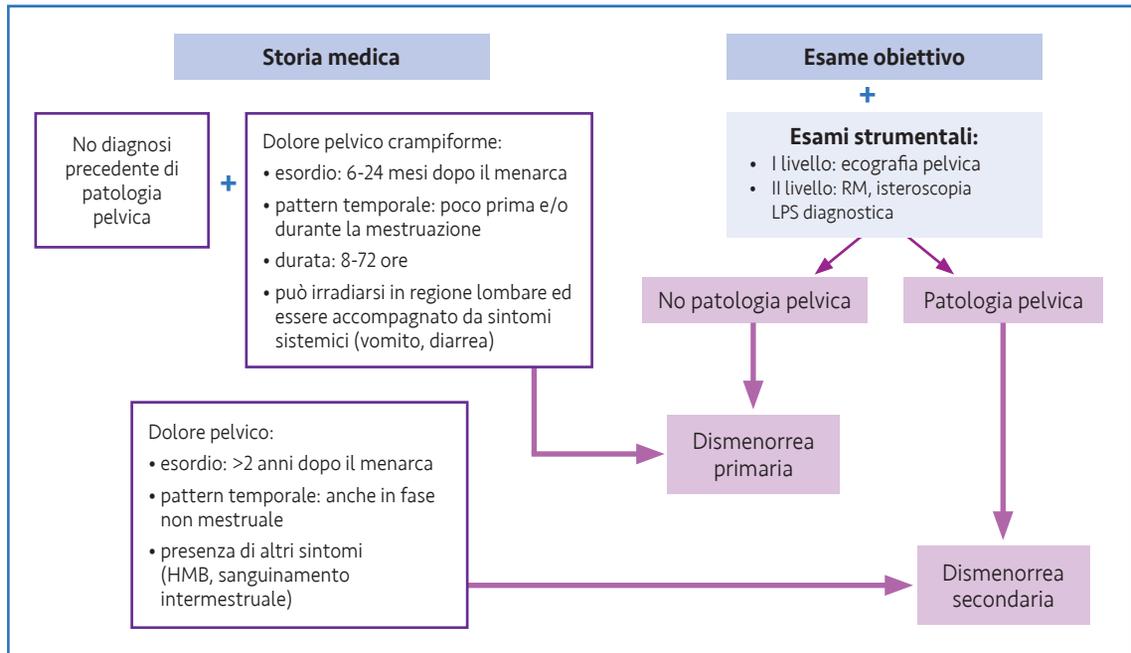
✦ *Definizione ed epidemiologia*

Si definisce sindrome premestruale (PMS) la presenza di almeno un sintomo fisico, emotivo o comportamentale (mastodinia, gonfiore, cefalea, sbalzi umorali, depressione, ansia, rabbia, irritabilità, aumento dell'appetito, insonnia o sonnolenza) che compare nella fase luteale del ciclo mestruale e si risolve poco dopo l'inizio della mestruazione. La PMS è moderato-severa quando comporta un impatto negativo sulla vita quotidiana personale e lavorativa durante almeno due cicli mestruali consecutivi.

La forma più severa di PMS è il disturbo disforico

La fisiopatologia della mestruazione (la dismenorrea, la sindrome premestruale, la contraccizione ormonale)

Figura 1.5. Algoritmo diagnostico della dismenorrea primaria e secondaria.



RM: risonanza magnetica; LPS: laparoscopia.

premenstruale (PMDD), che si definisce per la presenza di almeno un sintomo correlato all'umore (depressione, ansia o tensione, marcata labilità affettiva, irritabilità) in un insieme di almeno cinque sintomi di varia natura che si manifestano nella fase luteale di due cicli ovulatori analizzati in modo prospettico. Tali sintomi devono associarsi ad un forte distress nelle attività relazionali, sociali, scolastiche o lavorative e non dovrebbero essere l'esacerbazione di una condizione clinica preesistente o la conseguenza di terapie mediche. La PMDD è classificata sia fra i disturbi depressivi nel Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali (DSM-5) sia fra i disturbi genitourinari nella Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-11).

I sintomi premenstruali sono molto comuni e interessano circa la metà della popolazione femminile, ma i tassi di prevalenza riscontrati nei vari studi variano molto in base alla popolazione e ai metodi di indagine. La PMS moderato-severa colpisce il 20-30% delle donne, mentre la prevalenza di PMDD varia tra l'1,2 e il 6,4%. I principali fattori di rischio sono rappresentati da età, fumo, alcol, obesità, eventi traumatici, disturbi dell'umore e disturbi alimentari. La PMS/PMDD rappresenta

un fattore di rischio per altre forme di depressione riproduttiva, come la depressione postpartum e perimenopausale.

✿ Fisiopatologia

La fisiopatologia della PMS/PMDD è complessa e coinvolge gli ormoni ovarici, i neurosteroidi (metaboliti del progesterone) e i neurotrasmettitori, suggerendo l'origine centrale del disturbo (Figura 1.6). Le fluttuazioni degli ormoni ovarici, in particolare del progesterone, giocano un ruolo chiave nella patogenesi della PMS/PMDD, poiché la sintomatologia è sincrona alla fase post-ovulatoria del ciclo mestruale, non si osserva in età premenarcale e postmenopausale quando le ovaie non producono estrogeni e progesterone, ed è assente in gravidanza quando i livelli ormonali sono elevati e piuttosto stabili. Rispetto alle donne sane, le donne con PMS/PMDD non mostrano alterazioni nei livelli plasmatici di ormoni ovarici, ma sembrano avere una soglia neuroendocrina più sensibile alle variazioni cicliche fisiologiche di estradiolo, progesterone e dei loro metaboliti. Questa soglia è influenzata da vari fattori, inclusi quelli genetici ed epigenetici, come i polimorfismi dei recettori per gli ormoni ri-

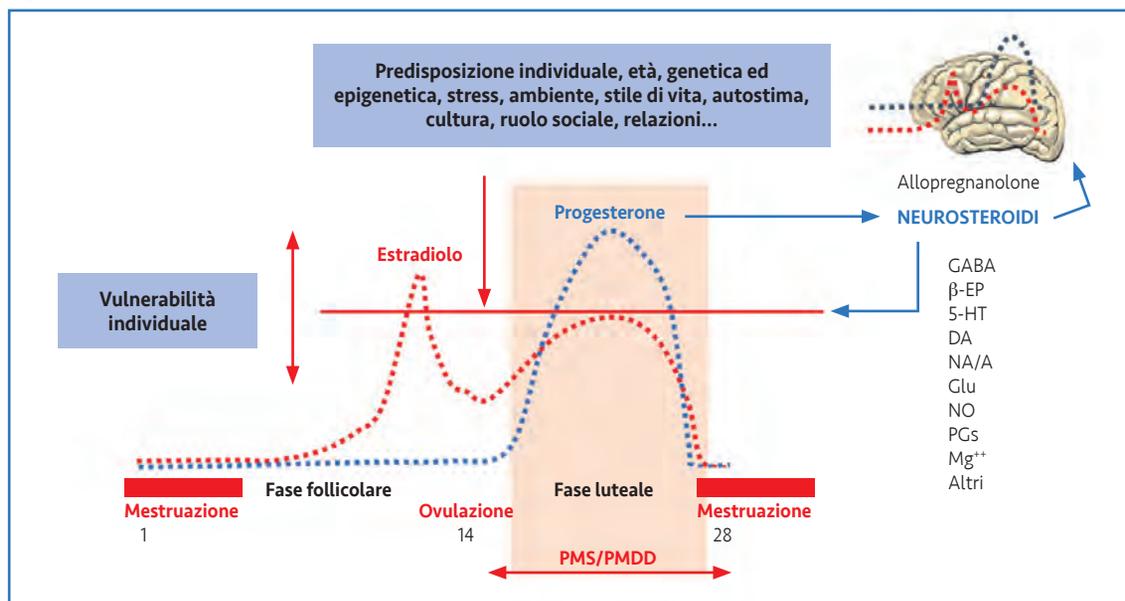
produttivi, lo stress ed altri elementi dello stile di vita. Alcuni studi hanno ipotizzato che bassi livelli di estrogeni in rapporto al progesterone possono contribuire alla PMDD nelle donne vulnerabili in funzione dell'effetto antidepressivo estrogenico, mentre altri ormoni come la prolattina di origine ipofisaria possono contribuire ai sintomi somatici come la mastodinia. È comunque il progesterone a rivestire il ruolo più importante nella patogenesi della PMDD nell'ambito del sistema nervoso centrale (SNC). Il suo effetto è mediato principalmente dal suo metabolita allopregnanolone, un potente modulatore positivo del recettore A dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA), che a sua volta è un neurotrasmettitore inibitorio regolatore di stress, ansia, vigilanza e soglia convulsiva. Varie teorie cercano di spiegare la relazione tra allopregnanolone e insorgenza di PMDD.

Alcuni studi sostengono che bassi livelli di allopregnanolone non attivano adeguatamente il sistema inibitorio GABAergico. Altri studi evidenziano una relazione bimodale tra livelli di allopregnanolone e severità della PMDD in donne suscettibili, osservando che livelli fisiologici di allopregnanolone si associano a sintomi negativi del tono dell'umore, mentre livelli più bassi o più alti riducono il dete-

rioramento emotivo. Poiché il recettore del GABA è un canale permeabile al cloro, alcune ricerche annoverano tra i possibili fattori eziologici le alterazioni dell'omeostasi del cloro dovute a mutazioni genetiche o all'influenza degli estrogeni. Nel complesso, progesterone e allopregnanolone rappresentano i principali mediatori della PMS/PMDD, ma anche alterazioni di altri sistemi neurotrasmettitoriali possono contribuire alla genesi della PMS/PMDD, come la riduzione del tono opioidergico e serotoninergico. Infatti, donne con PMS/PMDD hanno mostrato una disregolazione serotoninergica con trasmissione atipica, minore densità dei recettori di trasporto e ridotti livelli plasmatici di serotonina in fase luteale modulati dagli ormoni riproduttivi, poiché si è osservato che la disponibilità di serotonina è favorita dagli estrogeni ed è ridotta dal progesterone mediante azione opposta sugli enzimi di degradazione della serotonina.

Studi recenti evidenziano un possibile ruolo dell'infiammazione (stress ossidativo, molecole pro-infiammatorie) e della neuroinfiammazione mediata dal sistema GABAergico nella genesi della PMS/PMDD, così come cambiamenti del microbiota intestinale in funzione dei livelli di progesterone che potrebbero contribuire alla sintomatologia.

Figura 1.6. Patogenesi della PMS/PMDD: l'importanza della soglia neuroendocrina.



GABA: acido gamma-aminobutirrico; β-EP: β-endorfine; 5-HT: serotonina; DA: dopamina; NA: noradrenalina; A: adrenalina; Glu: glutammato; NO: ossido nitrico; PGs: prostaglandine; Mg: magnesio.