

LA GESTIONE TERAPEUTICA DELLA MASTODINIA

A.M. Paoletti, M. Pilloni, F. Ranuzzi, M. Orrù, S. Fratta,
M. Angiolucci, G.B. Melis

Il termine mastodinia entra a far parte del lessico clinico nel 1829, ad indicare un sintomo, espressione di un temperamento "irritabile e nervoso" della donna. Questa interpretazione più psicologica che somatica, è stata rivisitata dopo un secolo da Preece, arrivando ad una definizione più appropriata del termine (1). La letteratura internazionale suggerisce che la mastodinia sia un problema comune nella popolazione femminile, riportando una prevalenza variabile tra il 41% e il 69% (2). Infatti, questo sintomo crea paura nella donna, portandola ad un consulto medico (3). Tuttavia, il dolore mammario quale "spia" di una patologia mammaria maligna ha caratteristiche semiologiche di unilateralità, è localizzato e persistente. Queste caratteristiche sono estremamente importanti e non trascurabili perché possono precedere l'espressione clinica del carcinoma mammario in un terzo delle donne che lo lamentano (4). Pertanto, l'attento monitoraggio strumentale e la sorveglianza del sintomo per almeno un anno possono slatentizzare le forme occulte di neoplasia (5). In uno studio retrospettivo, epidemiologico, condotto in Connecticut su un campione di 520 donne, il 39% lamentava mastodinia, descrivendo il sintomo come senso di "gonfiore" (6). Un

campione più rappresentativo di 1171 donne americane, sottoposto ad un questionario che esplora sia l'intensità che la modalità d'esordio del sintomo, ha denunciato la mastodinia in una percentuale ben più alta, pari al 69% (7), percentuale simile a quella verificata negli studi anglosassoni (3).

La mammella è un organo dell'apparato riproduttivo: diagnosi e trattamento della patologia mammaria sono di competenza e responsabilità del ginecologo, come sottolineato dall'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (8). Il primo approccio nella gestione del dolore mammario è quello di valutare le caratteristiche cliniche del sintomo: epoca d'insorgenza, sede e bilateralità del dolore, variazione in relazione alla posizione, valutazione della ciclicità ed intensità. A complemento della raccolta della storia anamnestica, la donna deve essere sottoposta ad un attento esame fisico e ad indagini strumentali che garantiscono nell'80% di escludere il carcinoma mammario rassicurando così la paziente (9). Nei 2/3 della popolazione femminile la mastodinia ha carattere ciclico e fa parte del corteo sintomatologico della sindrome premenstruale. Sebbene si verifichi una remissione spontanea del sintomo nel 22% dei casi in relazione a variazioni dell'ambiente ormonale,

spesso si trascina nel tempo aumentando d'intensità fino alla menopausa, specialmente se l'insorgenza sia stata in età precoce (10).

La mastodinia è da ritenere un sintomo che condiziona la qualità di vita della donna interferendo sulla attività sessuale nel 48%, sullo svolgimento dell'attività fisica e sociale rispettivamente nel 36% e 13% come risulta da uno studio americano svolto su un campione rappresentativo di donne (7). Questo stesso studio indica inoltre, l'uso improprio della mammografia nelle giovani donne di età inferiore ai 35 anni con mastalgia ciclica, essendo la sua utilità sia in termini di sensibilità che di specificità accertata dopo i 40 anni (7). Pertanto, una più attenta sorveglianza clinica ed ecografica, oltre alla auto-palpazione mensile, migliorano la diagnosi differenziale nell'ambito della patologia mammaria per una corretta pianificazione terapeutica della mastodinia. Nell'arco di 5 anni (dal 1997 al 2001) presso la Clinica Ginecologica, Ostetrica e di Fisiopatologia della Riproduzione Umana dell'Università di Cagliari, sono state eseguite 2658 ecografie mammarie, di cui il 41% per "dolore mammario". Delle 1108 donne afferenti per dolore mammario, il 75% presentava un dolore ciclico, e solo il 25% un dolore indipendente dal ciclo mestruale. Tra le donne sintomatiche, in 262 il pattern ecografico deponeva per

displasia fibroadenosica. Nell'approccio diagnostico e terapeutico alle patologie benigne della mammella riveste sicuramente una grande importanza la possibilità di poter quantificare il parenchima ghiandolare. Recentemente, presso la Clinica Ginecologica, Ostetrica e di Fisiopatologia della Riproduzione Umana dell'Università di Cagliari, è stato osservato che la misurazione dello spessore del parenchima mammario (*Parenchymal Breast Index, P.B.I.*) si correla con la patologia displasica bilaterale quando sia maggiore a 75 mm (Tab. 1). Il P.B.I. rappresentativo dello spessore di tutta la ghiandola mammaria si ottiene sommando i quattro spessori parziali di ogni mammella, destra e sinistra (11). Nell'approccio diagnostico alla displasia fibrocistica della mammella, è importante considerare i diversi fattori che agiscono sulla struttura alveolare e duttale della ghiandola mammaria. È noto, infatti che oltre a insulina, GH, fattori di crescita ed altri, un effetto diretto e ciclico nel corso del ciclo mestruale, viene svolto da ormoni ovarici quali estrogeni e progesterone, e dalla prolattina. In particolare, gli estrogeni stimolano le mitosi delle cellule epiteliali e l'accrescimento dei dotti (12), mentre il progesterone modula l'azione estrogenica e determina lo sviluppo degli acini (12). Sono molte le osservazioni in letteratura che provano l'attività di stimolo mitotico indotta dal-

Tab. 1 - Correlazione tra patologia mammaria displasica bilaterale e spessore del parenchima mammario (PBI, Parenchymal Breast Index).

PBA	Specificità	Sensibilità	VPN	VPP	K
≥ 75 mm	82	71	43	93	0.4073
≥ 80 mm	86	63	39	94	0.3521
≥ 85 mm	89	56	37	95	0.3064

la prolattina, di cui sono stati riconosciuti specifici recettori sulle cellule mammarie (13). Da quanto premesso è logico ritenere che un alterato stimolo endocrino potrebbe essere responsabile di un inappropriato sviluppo delle componenti ghiandolari e, in ultima analisi, dell'insorgenza di displasia mammaria (14). L'attività di stimolo esercitata dagli estrogeni, non bilanciata da una sufficiente secrezione progesteronica, sia a livello stromale che alveolare potrebbe costituire il "primum movens" nella etiopatogenesi della mastopatia fibrocistica. Significativo a questo riguardo è il frequente riscontro in donne con mastopatia fibrocistica di elevate concentrazioni plasmatiche di prolattina (15), o di alterazioni del ritmo circadiano di tale ormone soprattutto durante la fase luteale del ciclo mestruale (16). Ulteriori studi condotti a tale riguardo, hanno evidenziato che oltre all'iperprolattinemia e all'insufficiente secrezione di progesterone, in un'alta percentuale di donne con mastopatia fibrocistica, sono presenti anche altri disturbi dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, quali la PCOS ed il ciclo anovulatorio (17). Esplorando il pattern endocrino di 192 donne affette da mastopatia fibrocistica, sono state identificate alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, inquadrabili nosologicamente tra le alterazioni funzionali del corpo luteo: insufficienza luteale e fase luteale corta. Il rilascio della prolattina indotto dalla somministrazione di sulpiride è risultato significativamente più alto nelle donne affette da mastopatia fibrocistica rispetto ai controlli, come nella condizione di iperprolattinemia latente (18) (Fig. 1). Le variazioni ormonali durante il ciclo mestruale ben si correlano, pertanto con la "ricorrenza" ciclica della mastalgia che tipicamente inizia dopo l'ovulazio-

ne, aumenta di intensità nel corso della fase luteale, e decresce con l'inizio del flusso mestruale (19). La mastalgia ciclica non è però un sintomo isolato, ma è inquadrabile clinicamente assieme ad altri sintomi caratteristici della sindrome premestruale. È possibile ipotizzare una comune patogenesi della mastopatia e della sindrome premestruale, perché entrambe hanno maggiore intensità durante la fase luteale (20-21).

L'azione degli estrogeni endogeni, non adeguatamente bilanciata dal progesterone, potrebbe modificare l'attività di alcuni neurotrasmettitori centrali o aumentarne la sensibilità, scatenando sintomi più classici della sindrome premestruale (depressione, irritabilità, difficoltà di concentrazione, cefalea). Gli stessi estrogeni agiscono direttamente a livello periferico, evocando una serie di modificazioni fisiche, quali ritenzione idrica con edema localizzato o generalizzato, tensione mammaria ed addominale (21). A queste turbe sia somatiche che psicologiche, contribuisce l'aumentata secrezione di prolattina (Fig. 2). Pertanto, di fronte al sintomo mastalgia ciclica, dopo aver escluso patologie mammarie, è importante valutare attentamente il quadro ormonale della paziente, con valutazione accurata di E2 e del P, e della prolattina sotto stimolo. L'uso del progesterone naturale trova una precisa indicazione nei casi di reale deficit della secrezione endogena di tale ormone, ma essendo poco maneggevole e rapidamente metabolizzato a livello gastrico, si è ricorso all'utilizzo di progestinici di sintesi. La recente disponibilità del progesterone naturale, offre ulteriori prospettive terapeutiche in casi selezionati, così come i composti dopaminoagonisti rappresentano il razionale terapeutico sia nella iperprolattinemia franca che latente.

Nel confrontare l'efficacia fra due di-

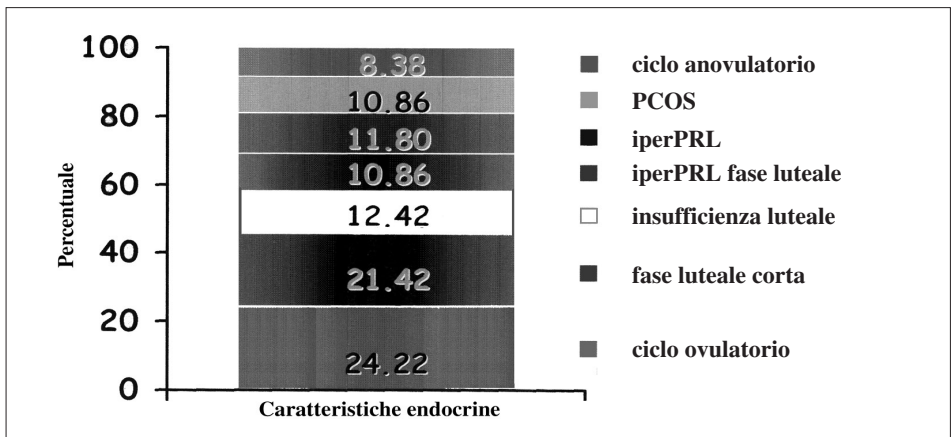


Fig. 1 - Caratteristiche endocrine in donne con displasia cistica.

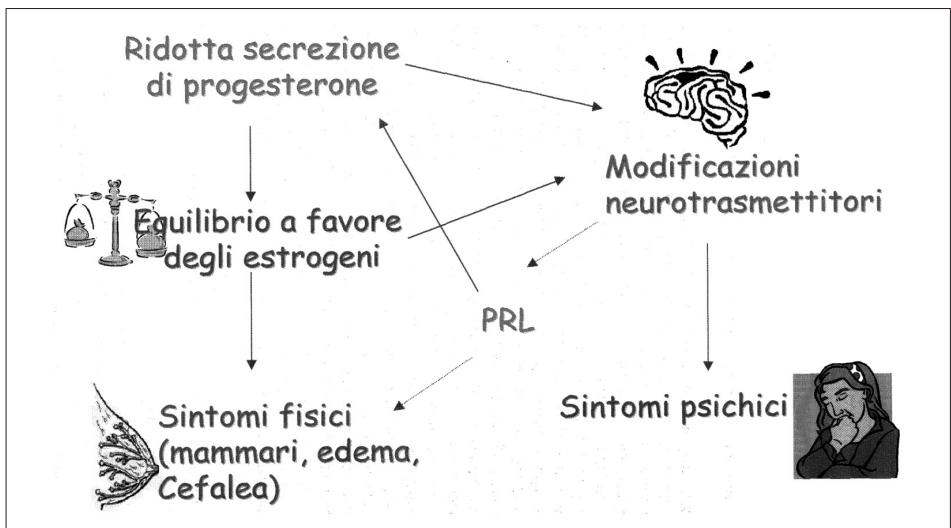


Fig. 2 - Rapporto tra steroidi sessuali, prolattina e sintomi fisici e psichici.

versi progestinici, nomegastrolo-acetato e diidroprogesterone, sono stati ottenuti risultati sovrapponibili con un importante decremento del numero di pazienti che lamentavano mastodinia e tensione mammaria, sia nel periodo di trattamento che durante il follow-up (21).

Per concludere, la gestione terapeutica della mastalgia deve originare da una

attenta valutazione clinica della donna che riferisce questo sintomo. Dopo aver escluso patologie organiche a livello mammario, è determinante valutare il quadro endocrino della donna e le correlazioni temporali con l'insorgenza del sintomo. In un'alta percentuale di soggetti la presenza di un anche minimo difetto ormonale può indirizzare ad un trattamento etiologico dell'affezione.

BIBLIOGRAFIA

- 1) PREECE P.E. et al.: *Mastalgia - Psychoneurosis or organic disease?* B.M.J. 1978; 1: 29-30.
- 2) MADDOX P.R. et al.: *Management of breast pain and nodularity.* World J. Surg. 1989; 13: 699-705.
- 3) NICHOLS S. et al.: *Management of female breast disease by Southampton general practitioners.* B.M.J. 1980; 281: 1450-3.
- 4) JENKINS P.L. et al.: *Psychiatric illness in patients with severe treatment-resistant mastalgia.* Gen. Hosp. Psychiatry 1993; 15: 55-7.
- 5) PREECE P.E. et al.: *Importance of mastalgia in operable breast cancer.* B.M.J. 1982; 284: 1299-300.
- 6) BOYIE C.A. et al.: *Epidemiology of premenstrual symptoms.* Am. J. Public Health 1987; 77: 349-50.
- 7) ADER D.N. et al.: *Prevalence and impact of cyclic mastalgia in a United States clinic-based sample.* Am. J. Obstet. Gynecol. 1997; 177: 126-32.
- 8) MARCHAND D.J.: *The role of the gynecologist in the management of breast disease.* In: pag. 19-37, Benign Breast Tumors, FIGO Editor F. Bonillia-Musoles, 1994 Graficas Hurtado, Valencia.
- 9) GATELEY C.A. et al.: *Management of cyclical breast pain.* Br. J. Hosp. Med. 1990; 43: 330-2.
- 10) WISBEY J.R. et al.: *Natural history of breast pain.* Lancet 1983; 2 (8351): 672-4.
- 11) ANGIOLUCCI M. et al.: *Breast parenchymal thickness ultrasound measurement (P.B.I.) and its correlations with BBD (Benign Breast Disease).* Book of Abstracts XVI FIGO Congress September 3-8 - 2000 Washington D.C.
- 12) VAN BOGAERT L.J. et al.: *Mammogenic, lactogenic and galactopoietic hormones. Regulation of mammary growth and function.* Nouv. Presse Med. 1975; 4: 2259-62.
- 13) VAN BOGAERT L.J. et al.: *Effect of hormone on human mammary duct in vitro.* Horm. Metab. Res. 1978; 4: 337-40.
- 14) DILLEY W.G. et al.: *In vitro stimulation of human breast tissue by human prolactin.* J. Natl. Cancer Inst. 1975; 55: 35-6.
- 15) MAUVAIS-JARVIS P. et al.: *Benign breast disease: hormonal studies in 125 cases.* Nouv. Presse Med. 1977; 6: 4115-8.
- 16) LATTERI M. et al.: *Prolactin in pathology of the breast. Clinical study.* Minerva Med. 1980; 71: 1915-20.
- 17) MELIS G.B., GUARNIERI G., MAIS V., PAOLETTI A.M. et al.: *Clinical and endocrinological features of benign breast disease.* In: The menopause: clinical, endocrinological and pathophysiological aspects, pp. 247-264. Fioretti, Melis, Yen (eds), Academic Press, London New York, 1982.
- 18) MELIS G.B. et al.: *Endocrine characteristics of women with fibrocystic mastopathy.* Minerva Ginecologica 1982; 34: 897-901.
- 19) MELIS G.B. et al.: *Utilizzazione della bromocriptina nella terapia della mastopatia fibrocistica.* In pag. 245 International Symposium on Therapy of Reproductive disorders with Dopaminergic Drugs. Viareggio 1983. Edited by Fioretti P. Excerpta Medica 1983.
- 20) MANSEL R.E.: *Benign breast disease and cancer risk: new perspectives.* Ann. N. Y. Acad. Sci. 1986; 464: 364-6.
- 21) GOODWIN P.J. et al.: *Breast health and associated premenstrual symptoms in women with severe cyclic mastopathy.* Am. J. Obstet. Gynecol. 1997; 176: 998-1005.
- 22) PAOLETTI A.M. et al.: *Efficacia e tollerabilità di due progestinici: nomegestrolo acetato e diidroprogesterone nel trattamento dei sintomi premestruali.* In pag. 463-8, Incontri di Endocrinologia Riproduttiva, Siena 1994, Monduzzi Editore, Bologna, 1994.