

Riposizionamento del sistema a rilascio intrauterino di levonorgestrel (LNG-IUS) in pazienti con recidive di sanguinamento uterino disfunzionale dovute a malposizionamento della spirale medicata

G. MARINO¹, M.C. SUDANO¹, G. SCUDERI¹, M.E. RIZZO¹, M.R. GALLEA¹, G. ZIZZA^{1,2}

RIASSUNTO: Riposizionamento del sistema a rilascio intrauterino di levonorgestrel (LNG-IUS) in pazienti con recidive di sanguinamento uterino disfunzionale dovute a malposizionamento della spirale medicata.

G. MARINO, M.C. SUDANO, G. SCUDERI, M.E. RIZZO, M.R. GALLEA, G. ZIZZA

Il sistema intrauterino a lento rilascio di levonorgestrel (LNG-IUS) è un dispositivo largamente utilizzato nel trattamento dei sanguinamenti uterini disfunzionali in moltissimi Paesi. In Italia l'utilizzo è ridotto rispetto agli altri Paesi per motivi legati alla modalità di inserzione che per molti risulta di difficile esecuzione.

Il malposizionamento del dispositivo può predisporre alla totale espulsione spontanea nel canale cervicale (nel caso di fattori predisponenti pre-esistenti), al dislocamento della spirale con il suo filo di recupero in cavità uterina (lost-IUD) o ancora a uno spostamento parziale nel canale cervicale che riguarda esclusivamente il cilindro di deposito di levonorgestrel e non interessa le due braccia della spirale medicata presenti in cavità uterina. Quest'ultima evenienza può provocare la nuova insorgenza di eventi meno-metrorragici.

Nella nostra esperienza l'office hysteroscopy si propone come mezzo insostituibile nella diagnosi e nel trattamento dei malposizionamenti della spirale, consentendo di continuare il trattamento delle meno-metrorragie semplicemente con il nuovo riposizionamento dello stesso dispositivo già in uso.

SUMMARY: Replacement of Levonorgestrel uterine system (LNG-IUS) in patients with relapsed dysfunctional uterine bleeding due to malpositioned coil.

G. MARINO, M.C. SUDANO, G. SCUDERI, M.E. RIZZO, M.R. GALLEA, G. ZIZZA

Levonorgestrel uterine system (LNG-IUS) is a widespread treatment of dysfunctional uterine bleeding. In Italy the use of this system is less frequent compared to other countries.

In effect, the way of insertion is difficult and a wrong insertions in uterus could bring to ejection in uterine cervix or to dislocation of device and its thread (lost-IUD) or a translation of levonorgestrel reservoir in cervix with possible meno-metrorragic events.

In our experience, hysteroscopy is a valid method for diagnosis and treatment of malpositioned coil; the patients can continue treatment of uterine bleeding by a new position of old system.

KEY WORDS: Sanguinamento uterino disfunzionale - LNG-IUS - Office hysteroscopy- Lost IUD.
Dysfunctional uterine bleeding - LNG-IUS - Outpatient hysteroscopy - Lost IUD.

Introduzione

L'impiego del dispositivo intrauterino a rilascio costante di levonorgestrel (LNG-IUS) associa alla carat-

teristica azione contraccettiva proprietà terapeutiche legate all'effetto anti-proliferativo sulla mucosa endometriale.

L'azione inibitoria sulla crescita endometriale determina la riduzione degli episodi di meno-metrorragia e talora una cessazione di questi, facendo sì che il dispositivo si ponga come un vero presidio terapeutico del sanguinamento uterino disfunzionale (Dysfunctional Uterine Bleeding, DUB), riducendo il numero di isterectomie eseguite.

Grazie ad un'elevata concentrazione locale di pro-

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Vittorio Emanuele", Catania

¹ Clinica Ostetrica e Ginecologica

(Direttore: A. Cianci)

² Responsabile del Centro di Costo e Linea di Attività "Ambulatorio per la diagnosi e cura delle patologie dell'endometrio: isteroscopia".

gestinico, LNG-IUS offre il grande vantaggio di limitare gli effetti collaterali derivanti da una terapia sistemica (per os o im). Spesso le pazienti (2 donne su 3) riferiscono addirittura amenorrea o ipomenorrea. I primi 3-6 mesi dall'inserimento sono caratterizzati dalla presenza di sanguinamenti irregolari (1).

Nonostante i risultati di molti studi designino (2) l'uso di LNG-IUS come il presidio terapeutico di scelta nel trattamento delle meno-metrorragie disfunzionali, l'impiego di questo IUD in Italia è strettamente limitato, probabilmente motivato dalle resistenze dei ginecologi, legate in parte alla scarsa divulgazione informativa sul presidio terapeutico, al costo dello IUS (non rimborsato dal SSN), ma soprattutto alla presunta difficoltà nell'inserimento dato il diametro leggermente superiore rispetto agli altri dispositivi intrauterini. Nel 10% dei casi si può verificare, entro i primi 6 mesi dall'inizio del trattamento, l'espulsione spontanea del dispositivo dovuta a malposizionamento (3).

La scelta clinico-terapeutica dell'utilizzo della spirale è condizionata da una valutazione diagnostica attenta che escluda la presenza di possibili fattori controindicanti che possano influenzare il dislocamento o l'espulsione spontanea, quali: isterometria maggiore di 10,5 cm, utero aumentato di volume, pluricesarizzate (possibilità di incontinenza cervico-istmica), presenza di patologia organica endocavitaria (miomi sottomucosi o intramurali a salienza sottomucosa e voluminosi polipi endometriali) e patologia malformativa. Successivamente la presenza in sede della spirale viene valutata ecograficamente con dei *follow-up* semestrali.

Nel caso in cui avvenga un'espulsione spontanea, i sintomi di allarme che possono essere presi in esame sono il sanguinamento e il dolore. Talvolta l'espulsione può decorrere in maniera asintomatica; per tale motivo, si consiglia alle pazienti portatrici di LNG-IUS di verificare se nei propri indumenti intimi sia presente il dispositivo o di prestare attenzione al possibile aumento di lunghezza del filo presente in vagina.

Nel caso in cui il malposizionamento si verifichi all'interno della cavità, viene riferita una sintomatologia algica o (più raramente) la ricomparsa della menorragia. Il malposizionamento può essere determinato in questo caso da un probabile errore di inserimento. Se si procede alla visualizzazione della *portio* con lo speculum i filamenti non protrudono attraverso l'orificio uterino esterno (OUE); ciò indica che la spirale è situata in cavità uterina (*lost IUD*) e deve essere rimossa o sotto guida isteroscopica o con una pinza ad anelli per evitare che essa si insinui più profondamente nello spessore miometriale. Spesso, dato che la spirale medicata rimane comunque all'interno della cavità uterina, potrebbe non verificarsi la meno-metrorragia persistente poiché il rilascio di levonorgestrel a livello dei

recettori endometriali per gli estrogeni è garantito; una volta recuperata si può decidere per l'inserimento di un nuovo dispositivo.

Un'altra evenienza che si può verificare è data dallo spostamento del serbatoio impregnato di progestinico nel canale cervicale e la permanenza delle braccia della spirale medicata all'interno della cavità uterina. Le pazienti riferiranno la ricomparsa di menorragia dopo un periodo di ipo-menorrea o amenorrea legato al trattamento, in maniera simile a ciò che avviene dopo 5 anni dall'inserimento dovuto all'esaurimento della riserva di levonorgestrel (4).

La ricomparsa della meno-metrorragia viene considerata motivo di *drop-out* del trattamento e spesso non si riesce a diagnosticare la causa di tale disturbo.

Proprio in questi casi l'ecografia trans-vaginale, che viene proposta come *follow-up* semestrale (5) in tutte le pazienti portatrici di LNG-IUS, ha il grosso limite di non offrire informazioni dettagliate e specifiche in merito al corretto posizionamento.

La nostra proposta di *management* di queste particolari condizioni cliniche si basa sulla sostituzione della valutazione ecografica semestrale con un *follow-up* isteroscopico a scopo diagnostico (morfologia e possibilità di eseguire un prelievo bioptico) e sul riposizionamento dello stesso dispositivo in pazienti portatrici di LNG-IUS da un periodo inferiore ai 5 anni che riferiscano recidive di episodi di menorragia.

Pazienti e metodi

La LNG-IUS ha una forma a T con un inseritore in polidimetilsilossano (PDMS) all'interno del quale si ha uno stelo centrale impregnato di 52 mg di levonorgestrel, con rilascio costante di 20 mcg/24 h per i primi 2 anni e 14 mcg/24h nei successivi 3, per una durata complessiva del trattamento di almeno 5 anni. La spirale deve essere inserita durante il ciclo mestruale proprio per facilitarne il passaggio attraverso il canale cervicale, così da garantire un adeguato ancoraggio allo strato basale della mucosa endometriale, che oltre a prevenire l'espulsione consenta anche un'azione locale più efficace. Inoltre è noto che l'immunità cellulo-mediata è aumentata durante il ciclo mestruale; ciò conferisce una maggiore protezione da eventuali fenomeni infettivi (6).

L'esperienza è stata condotta su un gruppo di 6 pazienti portatrici di LNG-IUS, giunte alla nostra osservazione presso l'ambulatorio per la diagnosi e cura delle patologie dell'endometrio, con annessa sezione di isteroscopia, dell'Azienda Universitaria Ospedaliera di Catania dall'ottobre 2009 all'ottobre 2010.

Le 6 pazienti in esame avevano un'età compresa tra 41 e 50 anni (media di 46,4 anni), tutte in climaterio

premenopausale e con caratteristiche uniformi (parità, età, dimensioni utero, ecc.) e sintomatologia.

Le pazienti giunte alla nostra osservazione, portatrici di LNG-IUS da un periodo medio di 1,7 anni, riferivano la ricomparsa della sintomatologia menorragica dopo un periodo variabile di ipomenorrea/amenorrea. L'esame clinico con osservazione della *portio* mediante speculum rivelava la presenza dei filamenti del dispositivo abnormemente lunghi e al di fuori dell'OUÉ, tale da far sospettare la discesa del dispositivo nel canale cervicale.

La valutazione ecografica semestrale aveva precedentemente mostrato la presenza *in situ* di LNG-IUS per cui veniva proposto l'esame isteroscopico "in office" per chiarire la diagnosi. Abbiamo utilizzato un isteroscopia rigido, dal profilo ovalare, a flusso continuo, dotato di ottica tipo Hopkins II a visione obliqua di 30°, del diametro massimo di 5 mm, provvisto di canale operativo da 5 Fr (Isteroscopia di Bettocchi, Karl Storz GmbH & Co., Tuttlingen, Germany) (7); la distensione della cavità uterina è stata ottenuta con soluzione salina, a flusso continuo tra 200 e 350 ml/min, erogata tramite una pompa peristaltica elettronica di irrigazione ed aspirazione, con pressione di aspirazione di 0,2 bar e pressione di distensione della cavità uterina di 30-40 mmHg (Histeromat Hamou, Karl Storz GmbH & Co., Tuttlingen, Germany). L'illuminazione della cavità uterina è stata realizzata con una fonte luminosa da 150 Watt, con luce ai vapori di xenon con temperatura di colore di 6500° Kelvin. In linea con lo standard perseguito dal nostro gruppo, nessun trattamento sedativo, né di tipo anestesiológico, è stato preventivamente effettuato e tutte le pazienti sono state indirizzate ad un esame video-isteroscopico, con esclusivo approccio vaginoscopico (senza utilizzo di speculum e di pinze di Hegar per la trazione del collo uterino) (8).

L'indagine isteroscopica ha permesso di visualizzare l'estremità inferiore del braccio longitudinale dello IUS dislocato in corrispondenza del terzo medio del canale cervicale. Il riposizionamento del dispositivo è stato ottenuto seguendo la risalita sotto visione isteroscopica, lungo il canale cervicale e afferando, con la micro-pinza a cocodrillo semirigida da 4,2 F, lo LNG-IUS in corrispondenza del nodo di legatura del filo di recupero. Si è proceduto seguendo il serbatoio nella sua risalita verso il fondo e osservazione così in panoramica il giusto posizionamento.

Per il controllo delle recidive del dislocamento è stato proposto un *follow-up* semestrale isteroscopico per il primo anno dopo la re-inserzione onde valutare, dopo visione della cavità endometriale, l'efficacia della terapia dopo il riposizionamento.

Risultati

In tutte le pazienti sottoposte all'esame isteroscopico è stato evidenziato un effettivo malposizionamento della spirale medicata ed in particolare del serbatoio presente nel canale cervicale, tale da giustificare la recrudescenza della menorragia, mentre le due braccia della T protrudevano minimamente in cavità appena oltre l'orificio uterino interno.

Il riposizionamento del dispositivo è avvenuto con successo in tutti i casi. Le pazienti sono state inviate ad una visita e a controllo isteroscopico a 6 mesi. Tutte le pazienti hanno riferito la scomparsa della menorragia dopo riposizionamento.

L'esecuzione dell'esame isteroscopico a 6 mesi ha consentito di verificare la presenza in sede della spirale e la corretta posizione con entrambe le braccia della T cilindro *reservoir* all'interno della cavità uterina ed il cilindro di *reservoir* perfettamente integro.

Discussione e conclusioni

L'esperienza da noi condotta dimostra l'efficacia e la sicurezza di LNG-IUS nel trattamento di donne con DUB che non possono continuare cronicamente la terapia con progestinici a causa dei loro effetti avversi (9). La procedura eseguita, inoltre, consente nei casi di dislocamento anomalo del dispositivo intra-uterino di continuare la terapia con la spirale medicata.

In pazienti parzialmente *responders* alla terapia, poiché riferiscono la comparsa di *regular bleeding* in un periodo di tempo inferiore ai 5 anni di regolare durata del trattamento, l'utilizzo dell'ecografia trans-vaginale non consente di indagare sulla causa di tale disturbo; al contrario l'isteroscopia permette di diagnosticare ed anche di porre rimedio al cattivo posizionamento o dislocamento spontaneo tramite il riposizionamento guidato.

Secondo studi di farmacocinetica, le concentrazioni plasmatiche di levonorgestrel si assestano a 150 pg/ml nelle prime settimane di inserzione del dispositivo e restano stabili fino alla fine dei 5 anni (10). Per questo motivo la sostituzione arbitraria della spirale medicata o, peggio, la scelta di una nuova opzione terapeutica non è assolutamente giustificata in assenza di ulteriori accertamenti diagnostici facilmente attuabili con l'"office hysteroscopy".

Nel campione di pazienti valutato, la procedura si è dimostrata un'indagine risolutiva per diversi motivi: la possibilità di visualizzazione del dispositivo *in vivo* rappresenta un enorme vantaggio se confrontata all'approssimativa valutazione ecografica per i motivi già menzionati; inoltre l'esecuzione di biopsie mirate dell'endometrio in corso di isteroscopia offre l'opportu-

nità di verificare l'effettiva efficacia del trattamento topico (11).

Un ulteriore punto a favore dell'isteroscopia, in questo caso, è la possibilità del riposizionamento guidato in cavità uterina della spirale medicata, che non potrebbe essere eseguito ambulatorialmente con nessuna altra tecnica.

Per tutti questi motivi proponiamo elettivamente l'esame isteroscopico semestrale, sia di I livello, per il riconoscimento dello IUD dislocato con efficacia tera-

peutica ridotta, che come metodo diagnostico per la prevenzione delle recidive di dislocamento causa di ulteriori menorragie, in quanto unisce la possibilità diagnostica e terapeutica in un tempo.

Rappresentando il costo (12) uno dei motivi per cui lo LNG-IUS non è in Italia così diffuso come merita, vista l'efficacia, il riutilizzo del medesimo dispositivo precedentemente inserito rappresenta un vantaggio economico per tutte le pazienti sottoposte alla procedura da noi eseguita.

Bibliografia

1. Crosignani PG, Vercellini P, Mosconi P, Sci B, Oldani S, Cortesi L, De Giorgi O. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus Hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 1997;90:257-63.
2. Kittleson N, Istre O. A randomised study comparing Levonorgestrel intrauterine system (LNG IUS) and transcervical resection in treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 1997;90:257-63.
3. The Cochrane Database of Systematic reviews 2006 Issue 2. Progestogens versus oestrogens and progestogens for irregular uterine bleeding associated with anovulation Hickey M., Higham J, Fraser IS.
4. Rauramo I, Istre O. Long term treatment of Menorrhagia with Levonorgestrel Intrauterine System versus endometrial resection *The American College of obstetrician and Gynecologists* 2004;6:1314-21.
5. Dueholm M, Forman A, Jensen ML, Laursen H, Kracht P. Transvaginal sonography combined with saline contrast sonohysterography in evaluating the uterine cavity in premenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(1):54-61.
6. Silverberg SG, Haukkamaa M, Arko H, et al. Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *International J. Gynecol. Path.* 1986;5:235-241.
7. Bettocchi S. New Era of Office Hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1996 Aug;3(4, Supplement):S4.
8. Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, Selvaggi L. Office hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2004 Sep;31(3):641-54, xi. Review.
9. Vereide AB, Kaino T, Sager G, Arnes M, Orbo A. Effect of levonorgestrel IUD and oral medroxyprogesterone acetate on glandular and stromal progesterone receptors (PRA and PRB), and estrogen receptors (ER-alpha and ER-beta) in human endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 2006;101:214-23.
10. Lukkainen T. The levonorgestrel intrauterine system: therapeutic aspects. *Steroids* 2000 65(10-11):699-702.
11. Roy E. Bhattacharya. Benefici e rischi degli agenti farmacologici usati per il trattamento della menorragia. *Drug and Safety* 2004;27(2):75-90.
12. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel releasing Intrauterine System or Hysterectomy for treatment of menorrhagia. *JAMA* 2004;291(12):1456-63.