

Sessualità e gravidanza nelle donne prima e dopo trapianto di fegato

Trapianti
1/2009

RIASSUNTO

La prevalenza di disfunzione sessuale nella popolazione generale femminile è elevata e le cause sono molteplici. Le malattie epatiche comportano alterazione dell'equilibrio degli ormoni sessuali e la disfunzione sessuale conseguente è infatti osservata comunemente in pazienti con cirrosi epatica. Il trapianto di fegato dovrebbe favorire il recupero della sintesi degli ormoni sessuali, ma pochi sono i dati in letteratura che riportano il ruolo del trapianto sulla disfunzione sessuale, depressione e qualità della vita e loro potenziali interazioni.

Parole chiave

Trapianto di fegato, disfunzione sessuale, gravidanza.

Women sexuality and pregnancy before and after liver transplant

SUMMARY

Sexual dysfunction in female is frequent among the general population and it is multifactorial. Liver disease is a common cause of sexual hormonal imbalance and the related sexual dysfunction is therefore commonly observed in patients with cirrhosis. Liver transplantation should restore the hormonal status, but only few data are reported on the role of transplant on sexual dysfunction, depression and quality of life and their potential association.

Key words

Liver transplantation, sexual dysfunction, pregnancy.

Annalisa Masier¹
Marco Senzolo¹
Andrea Salonia³
Patrizia Boccagni²
Francesco Paolo Russo¹
Patrizio Bo⁴
Patrizia Burra¹

¹Sezione di Gastroenterologia,
Dipartimento di Scienze
Chirurgiche e
Gastroenterologiche,
Università di Padova

²Clinica Chirurgica I,
Dipartimento di Scienze
Chirurgiche e
Gastroenterologiche,
Università di Padova

³Dipartimento di Urologia,
Università Vita-Salute
San Raffaele, Milano

⁴Unità Operativa di Ginecologia
ed Ostetricia, Ospedale
di Cittadella (Padova)

● **Introduzione**

Le **malattie** croniche del fegato costituiscono una delle principali cause di morbilità e mortalità nel mondo, pari al 34-66% a circa 10 anni dalla diagnosi.

Negli ultimi decenni sono stati raggiunti importanti risultati nella terapia delle complicanze della cirrosi epatica, con miglioramento della spettanza di vita. Tuttavia, in pazienti con cirrosi in fase terminale, che non rispondono a terapie mediche, endoscopiche o radiologiche, e chirurgiche, il trapianto di fegato rappresenta l'unica opzione terapeutica.

L'obiettivo del trapianto di fegato non è soltanto garantire la sopravvivenza del paziente, ma ottenere il completo recupero fisico, psichico e sociale del soggetto, considerando con attenzione la sua qualità di vita. Infatti, anche nell'ambito dei trapianti d'organo come in altri settori della medicina, si è assistito ad un cambiamento dei parametri di valutazione dell'intervento medico, per cui oltre al giudizio clinico, alle valutazioni strumentali o di laboratorio ed alle percentuali di sopravvivenza, vi sono nuovi indicatori che valutano il rapporto tra i costi (umani ed economici) di un intervento ed il beneficio che ad esso segue.

Di conseguenza, l'interesse di medici e chirurghi dedicati all'attività del trapianto di fegato è rivolto anche alla qualità della vita percepita dal paziente¹.

Nell'ambito della ricerca sulla qualità della vita, negli ultimi anni si è dedicata attenzione anche alle disfunzioni sessuali, che certo non compromettono la spettanza di vita dei pazienti con cirrosi epatica o sottoposti a trapianto di fegato, ma possono concorrere alla insoddisfacente immagine di sé.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità, in occasione della conferenza di Parigi del 1999, ha stabilito come il diritto alla salute sessuale sia da considerarsi fra i "Diritti fondamentali dell'individuo"². Esso è inteso come diritto a rapporti sessuali soddisfacenti, diritto al controllo della procreazione in accordo con il proprio contesto sociale e convinzioni etiche, libertà dalla paura, dalla vergogna, dalla colpa, dalle false convinzioni e da altri fattori che inibiscono la risposta sessuale ed ostacolano le relazioni sessuali, libertà dalle alterazioni organiche, malattie e deficit che interferiscono con la libertà sessuale e riproduttiva.

● **La disfunzione sessuale femminile**

Le **disfunzioni** sessuali femminili possono essere suddivise in alterazioni del desiderio, dell'eccitazione, dell'orgasmo, presenza di dolore (vaginismo, dispareunia). Accanto a questa definizione assume importanza il concetto di "personal distress", cioè il sentimento soggettivo di malessere riportato dalla donna in relazione ad una disfunzione sessuale. La genesi è multifattoriale anche se nel caso della donna,

Trapianto di fegato e qualità della vita percepita dal paziente: un aspetto importante.

Tra i diritti fondamentali dell'individuo c'è quello alla salute sessuale.

cause biologiche legate ad alterazioni ormonali hanno una rilevanza minore rispetto al maschio nella determinazione della disfunzione nel suo complesso³.

Le disfunzioni sessuali femminili sono comuni. Un recente studio condotto negli USA⁴ ha dimostrato una prevalenza del 44,2%: il disturbo più frequente è la riduzione del desiderio (38,7%), meno frequenti invece alterazioni dell'eccitazione (26,1%) e alterazioni dell'orgasmo (20,5%) (figura 1). La prevalenza di distress legato alle problematiche sessuali è del 12%. La prevalenza di disfunzione sessuale femminile aumenta con l'età e sembra essere associata con la presenza di depressione, di malattie croniche fra cui anche la cirrosi epatica.

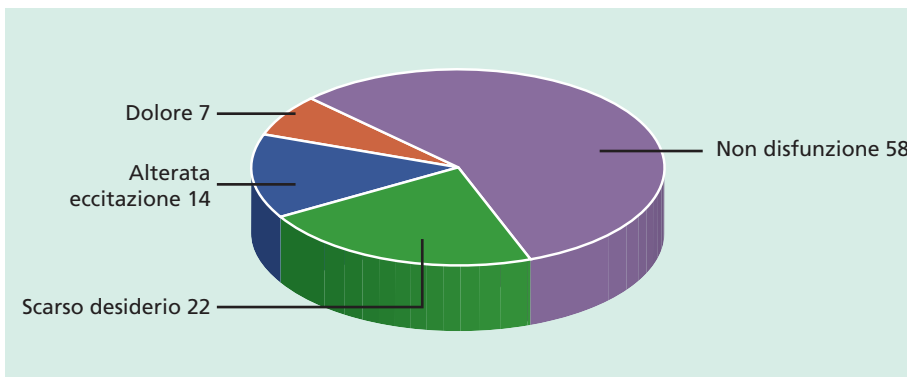


Figura 1. Disfunzione sessuale femminile negli USA, liberamente tratta da Lauman et al. JAMA 1999 (B).

● **Cirrosi epatica e disfunzione sessuale**

La riduzione della funzionalità epatica si associa ad alterazioni ormonali. Rispetto ai soggetti sani di simile età questi pazienti presentano ridotta sintesi e ridotta clearance del testosterone sia libero che totale, elevati livelli di estrogeni (estradiolo), prolattina, FSH, LH ed SHBG. Anche la conversione periferica del testosterone in estradiolo risulta aumentata. Tuttavia queste alterazioni periferiche dell'asse ormonale non sembrano essere la sola causa di disfunzione sessuale nel paziente con cirrosi epatica.

Può essere presente un'alterazione complessa dell'asse ipotalamo-ipofisigonadi (HPG)⁵, causata dalla mancata eliminazione di sostanze tossiche che sono in grado di superare la barriera emato-encefalica. La presenza di shunt porto-sistemici si dimostra essere un fattore aggravante della disfunzione sessuale. Nolte ha dimostrato che nei pazienti maschi sottoposti a TIPS la prevalenza di disfunzione erettile aumenta dal 30 al 70%. Secondo alcuni autori queste alterazioni non sono correlate all'eziologia della malattia epatica, ma correlano con la gravità della cirrosi. È stato dimostrato che nei pazienti con cirrosi epatica in classe A di CHILD è presente un'alterazione di tipo prevalentemente periferico (iperestrogenismo, riduzione del testosterone libero), mentre la risposta ipotalamica alle gonadotropi-

**Secondo alcuni,
le alterazioni correlano
con la gravità della cirrosi.**

ne (GnRH) è conservata, al contrario, nei pazienti con cirrosi epatica in CHILD C si riduce anche tale capacità di risposta alle gonadotropine. Dal punto di vista clinico queste alterazioni si manifestano con amenorrea, infertilità (cicli anovulatori), perdita dei caratteri sessuali secondari e menopausa precoce⁶.

A queste alterazioni funzionali si associa l'effetto dei farmaci, in particolare i beta-bloccanti e i diuretici (antialdosteronici) che aggravano l'iperestrogenismo. Inoltre le pazienti con cirrosi epatica presentano alterazioni della funzionalità sessuale legate ad una maggiore prevalenza di depressione, spesso reattiva allo stato di malattia e alla perdita della funzionalità sociale e lavorativa.

Molte delle alterazioni ormonali descritte nelle pazienti con cirrosi epatica sono reversibili con il trapianto di fegato. Circa il 95% delle donne in età fertile ad un anno dal trapianto di fegato presenta cicli mestruali regolari, associati a ripresa della funzionalità ovulatoria con possibilità di programmare una gravidanza⁷. Sono già state descritte più di 200 gravidanze in USA portate a termine con successo in pazienti trapiantate di fegato⁸. Non ci sono studi tuttavia che analizzino la disfunzione sessuale nelle donne sottoposte a trapianto di fegato, pertanto l'interesse del nostro gruppo è da anni volto alla valutazione della prevalenza delle alterazioni della funzionalità sessuale e distress in pazienti femmine con cirrosi epatica e dopo trapianto di fegato per valutare la eventuale correlazione con il profilo degli ormoni sessuali, la presenza di depressione, la qualità della vita, le disfunzioni urologiche.

● **Disfunzione sessuale prima e dopo trapianto di fegato: l'esperienza di Padova**

Abbiamo condotto uno studio trasversale su 45 donne con cirrosi epatica e 54 donne sottoposte a trapianto di fegato. Sono stati determinati gli indici di funzionalità epatica (MELD e CHILD) e i livelli sierici degli ormoni sessuali. A tutte le pazienti sono stati consegnati questionari validati (autosomministrati) per la determinazione della disfunzione sessuale (Female Sexual Function Index – FSFI), del distress legato alle problematiche sessuali (FSDS-12), della depressione (Beck Depression Inventory – BDI) e della qualità della vita (SF36).

La prevalenza di disfunzione sessuale nelle donne con cirrosi epatica era del 75%, grave nel 50% dei casi. La disfunzione sessuale correlava con l'età delle pazienti ($p=0,001$) e con lo score di depressione ($p=0,004$). Non vi era correlazione con la gravità della malattia epatica (CHILD e MELD), né con il livello sierico degli ormoni sessuali, né con l'eziologia alcol-correlata della malattia epatica. Il distress era presente in 4 su 39 pazienti che avevano risposto al questionario.

La prevalenza di disfunzione sessuale nelle pazienti sottoposte a trapianto di fegato era del 43%, grave nel 17% dei casi. La disfunzione sessuale correlava con la depressione ($p<0,05$), con l'età delle pazienti ($p<0,05$), con la presenza di distress. Quando le pazienti sono

Cirrosi epatica, funzionalità sessuale, depressione: legami importanti.

La disfunzione sessuale correlata all'età e allo score di depressione.

state suddivise in base alla gravità della disfunzione sessuale non vi era differenza riguardo i parametri della qualità della vita. Non vi era inoltre alcuna correlazione con la presenza di ipertensione arteriosa, diabete, assunzione di ciclosporina rispetto a tacrolimus, o concomitante terapia con micofenolato od azatioprina, come pure con l'intervallo di tempo dal trapianto.

Otto delle 26 pazienti che avevano risposto al FSDS-12 presentavano distress. Lo score di distress correlava con lo score di depressione ($p < 0,05$) e con la qualità della vita ($p < 0,05$). Non vi era correlazione con l'età delle pazienti né con il livello sierico degli ormoni sessuali.

Quando le pazienti sono state suddivise in base all'eziologia della progressiva malattia epatica (alcolica vs virale vs altra eziologia) non si riscontravano differenze riguardo gli score di depressione, né dei domini del SF36, mentre vi era un miglior score nei domini "orgasmo" ed "eccitazione" nelle pazienti con eziologia alcol-correlata rispetto alle altre eziologie.

Il confronto tra pazienti con cirrosi epatica e pazienti sottoposte a trapianto di fegato non ha evidenziato differenze significative negli score di depressione, funzionalità sessuale e urologica, né nei domini SF 36 della qualità della vita.

Nel gruppo di pazienti sottoposte a trapianto di fegato si sono registrate 4 gravidanze in 3 pazienti. L'età media delle pazienti era di 31 anni (range 28-34 anni) e il concepimento è avvenuto mediamente a 6 anni dal trapianto di fegato (range 3-8 anni). Due pazienti assumevano ciclosporina, una tacrolimus, una paziente assumeva azatioprina. In tutti i casi, è stato osservato attento monitoraggio della terapia immunosoppressiva. Una paziente ha presentato aborto spontaneo alla 10^a settimana e dopo un anno ha portato a termine una seconda gravidanza senza complicanze, la seconda paziente è risultata gravida mentre era in terapia con lamivudina per riscontro di infezione HBV-correlata de novo dopo trapianto di fegato. In questo caso, la terapia antivirale non è stata sospesa durante la gravidanza per l'elevato rischio di riattivazione virale HBV. È nato un maschio, da parto cesareo esente da malformazioni⁹. La terza paziente ha presentato gravidanza regolare, tuttavia la neonata ha presentato distress respiratorio alla nascita che si è rapidamente risolto senza sequele dopo ricovero in terapia intensiva neonatale.

● **Discussione**

Nel nostro studio abbiamo rilevato che nelle pazienti con cirrosi epatica, le alterazioni ormonali più significative sono l'aumento della prolattina e di SHBG, la riduzione del DHEAS, in accordo con i dati riportati in letteratura⁶. Tuttavia tali alterazioni non correlano né con lo score totale di FSFI, né con alcuna delle componenti della funzione sessuale.

Lo score di disfunzione sessuale correla con l'età delle pazienti, come documentato anche in altri studi, ma non con i fattori di rischio de-

**Otto pazienti
presentavano distress.**

**Quattro le gravidanze
nel gruppo di pazienti
trapiantate.**

scritti in letteratura per la popolazione generale, come l'ipertensione arteriosa e il diabete.

La disfunzione sessuale correla inoltre con la presenza di depressione e con il dominio "salute generale" della qualità della vita. Questo risultato è in accordo con molti studi della letteratura che mettono in risalto quanto per la donna siano importanti i fattori psicologici e socio-culturali¹⁰.

A corollario dei risultati ottenuti è interessante notare come nelle donne con cirrosi epatica l'eziologia alcol-correlata non influenzi la funzione sessuale, ma si associ a migliore qualità della vita. Questo risultato sembra confermare quanto evidenziato anche da altri studi, in cui i pazienti con cirrosi epatica alcol-correlata presentano una qualità di vita migliore rispetto ai pazienti con cirrosi epatica HCV correlata, sia prima che dopo il trapianto di fegato¹.

Dopo il trapianto di fegato si assiste ad un miglioramento dell'assetto ormonale, ma non vi è differenza nella percentuale di pazienti con disfunzione sessuale né negli score di funzione sessuale rispetto alle pazienti con cirrosi epatica, inoltre vi è una percentuale simile di depressione e score simili di qualità di vita.

Un dato di notevole interesse è rappresentato dalla variabile distress, presente con una frequenza significativamente maggiore dopo il trapianto di fegato e che sembra influire in modo rilevante sulla qualità della vita; di converso, la disfunzione sessuale non sembra giocare un ruolo altrettanto determinante. Nelle pazienti con distress vi è in-

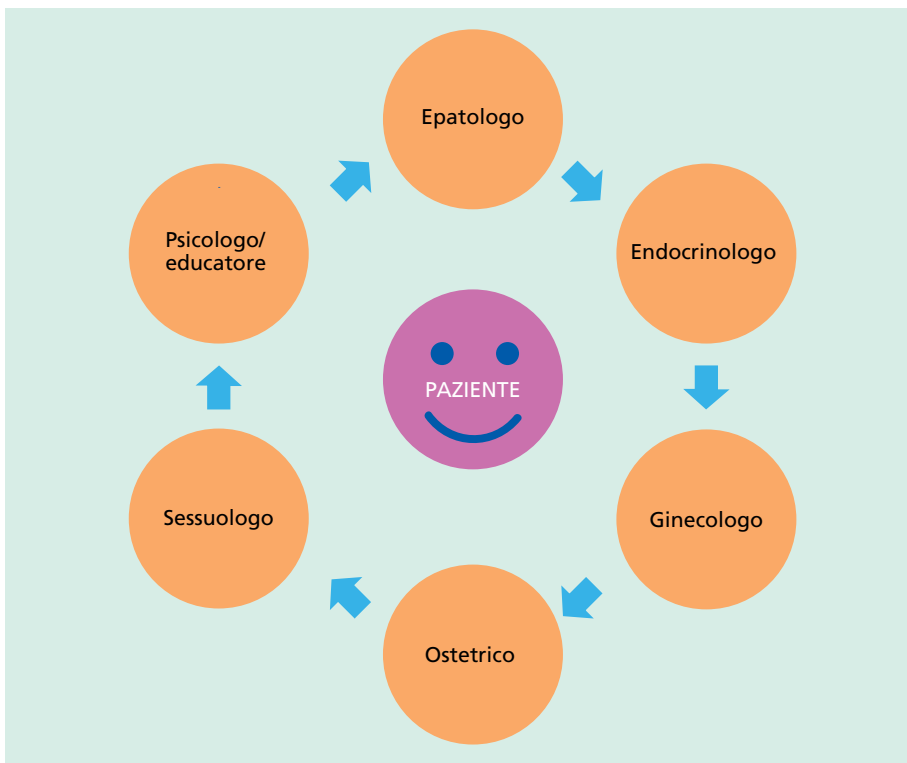


Figura 2. Figure professionali coinvolte nella gestione della paziente con disfunzione sessuale.

fatti peggiore qualità della vita, che appare influenzata non tanto dalla disfunzione sessuale in sé, quanto dal modo in cui tale disfunzione viene percepita e vissuta dalla donna.

La gravidanza è possibile dopo il trapianto di fegato, possibilmente a 2 anni dopo il trapianto e in una fase di stabilità della funzionalità epatica. È necessario inoltre pianificare il concepimento in relazione alla terapia farmacologica in atto che richiede uno stretto monitoraggio dopo il concepimento.

La gestione dei pazienti pre- e post-trapianto di fegato è da sempre fondata sulla multidisciplinarietà delle competenze. Dai dati raccolti in questo studio emerge come sia frequente e importante anche il problema della sessualità, anche se spesso per vergogna o imbarazzo questo bisogno rimane inespresso. Da qui ne deriva la necessità di integrare nuove figure nell'ambito della valutazione di questi pazienti, ad esempio il sessuologo e l'educatore che insieme allo psicologo possano far emergere e trattare questo delicato problema per migliorare la qualità della vita (figura 2).

Il problema della sessualità emerge spesso come rilevante.

BIBLIOGRAFIA

1. De Bona M, Ponton P, Ermani M, et al.
The impact of liver disease and medical complications on quality of life and psychological distress before and after liver transplantation.
J Hepatol 2000; 33: 609-15.
2. World Health Organisation.
International Society for Impotence Research.
1st International Consultation on Erectile Dysfunction; Paris, 1999.
3. Basson R, Leiblum SR, Brotto L, et al.
Revised definitions of women's sexual dysfunction.
J Sex Med 2004; 1: 40-8.
4. Shifren JL, Monz BU, Russo PA, et al.
Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates.
Obstet Gynecol 2008; 5: 970-8.
5. Zietz B, Lock G, Plach B, et al.
Dysfunction of the hypothalamic-pituitary-glandular axes and relation to Child-Pugh classification in male patients with alcoholic and virus-related cirrhosis.
Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 495-501.
6. Cundy TF, Butler J, Pope RM, et al.
Amenorrhoea in women with non-alcoholic chronic liver disease.
Gut 1991; 32: 202-6.
7. Cundy TF, O'Grady JG, Williams R.
Recovery of menstruation and pregnancy after liver transplantation.
Gut 1990; 31: 337-8.
8. Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, et al.
Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation.
Clin Transpl 2007; 29-42.
9. Loreno M, Bo P, Burra P, et al.
Successful pregnancy in a liver transplant recipient treated with lamivudine for de novo hepatitis B in the graft.
Transpl Int 2005; 17: 730-4.
10. Laumann EO, Paik A, Rosen C.
Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors.
JAMA 1999; 281: 537-44.