Spotting: un disturbo da non sottovalutare

Prof.ssa Alessandra Graziottin
Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica H. San Raffaele Resnati, Milano

Introduzione

Lo spotting (dall'inglese to spot, macchiare) è un disturbo costituito da piccole **perdite scure di sangue** fra una mestruazione e l'altra. Nella maggior parte dei casi si verifica durante l'ovulazione, ma a volte può manifestarsi a fine ciclo o nei giorni immediatamente precedenti il nuovo flusso (Mauck e Ballagh 2008).

Lo spotting può essere provocato da cause:

- **disfunzionali**: alterazioni ormonali dovute a stress, premenopausa, disturbi del comportamento alimentare (soprattutto la bulimia), obesità, inserimento scorretto della spirale (Casablanca 2008);
- **organiche**: cisti ovariche; ectopia del collo dell'utero; polipi e fibromi; endometriosi; lesioni precancerose o tumorali; menopausa precoce.

Nel corso della scheda **entreremo nel dettaglio dei fattori più frequenti**.

In ogni caso, lo spotting indica che nell'organismo qualcosa non funziona correttamente: pertanto **non deve mai essere sottovalutato**, ma va portato in consultazione dal ginecologo di fiducia (Fraser 2008; Fraser et Al. 2007). E' importante ricordare in particolare che lo spotting ripetuto aumenta il pH vaginale, ossia del grado di acidità presente in vagina, causando un'alterazione dell'ecosistema vaginale e facilitando così l'insorgenza di **vaginosi** e **vaginiti**.

Quali sono le più importanti cause funzionali?

Prima fra tutte, lo stress. Spesso è **il ritmo forsennato della vita quotidiana** a interferire con il ciclo sino a renderlo irregolare, con mestruazioni abbondanti e ravvicinate, e precedute dalle perdite scure. In questo senso, la mestruazione è davvero lo specchio della salute generale, oltre che ormonale, della donna (Herndon e Garner 2008).

Lo stress causa **un aumento dell'adrenalina e del cortisolo**, gli ormoni che consentono al corpo di affrontare gli stati di emergenza. Quando tuttavia lo stato di allarme si protrae nel tempo, questi ormoni da alleati diventano nemici, **alterando in particolare il normale funzionamento dell'ipotalamo**, l'area del cervello che regola tutti i nostri bioritmi e quindi anche la naturale cadenza del ciclo mestruale.

Che cosa succede in questi casi?

La perturbazione dell'ipotalamo può determinare **il blocco dell'ovulazione**. Oppure ridurre, per quantità e durata, **la produzione di progesterone**, l'ormone sessuale che dirige il ritmo mestruale e governa la perfetta sincronia della perdita di sangue: in tal modo si possono avere cicli ravvicinati (polimenorrea), in generale senza ovulazione, e le perdite scure premestruali

note appunto come "spotting".

Perché le perdite sono di colore scuro?

Per l'ossidazione dell'emoglobina. Nel ciclo normale, la perdita di sangue è di colore rosso vivo perché il flusso è abbondante e veloce. Nello spotting, invece, la fuoruscita ematica è scarsa e lenta: questo consente l'ossidazione che fa virare allo scuro il colore del sangue.

Che cosa bisogna fare in caso di spotting da stress?

Innanzitutto è bene fare un dosaggio ormonale, per capire se le alterazioni in gioco siano importanti. Poi, a livello terapico, si può agire sui sintomi o sulle cause profonde del disturbo. A livello sintomatico, ci sono tre possibilità:

- si può ricorrere a **un contraccettivo ormonale** (pillola, cerotto o anello), che mette a riposo l'ovaio, sostituisce a un bioritmo irregolare un armonioso apporto ormonale e riduce così notevolmente il disturbo (Jensen e Archer 2008);
- in alternativa si può assumere **un progestinico** (ormone sintetico, prodotto in laboratorio), che dà all'organismo l'equivalente dell'ormone naturale carente, il progesterone, sfruttando inoltre l'effetto emostatico, e quindi antiemorragico, del farmaco;
- se il disturbo persiste, si può ricorrere all'**acido tranexamico** (una compressa, ossia 500 mg tre volte al dì, in caso di flusso abbondante, o due compresse, ossia 1000 mg tre volte al dì, in caso di flusso emorragico, sempre su prescrizione medica).

In ogni caso, queste terapie sono solo **sintomatiche**: correggono l'alterazione evidente del ciclo, evitando anemie gravi, ma non vanno alla radice del problema. Per eliminare davvero la causa primaria, bisogna ridurre lo stress, adottando uno stile di vita più equilibrato.

Box 1 â€" Gli stili di vita che proteggono il ciclo

Per ridurre lo stress, e combattere lo spotting, si possono seguire cinque strategie fondamentali:

1. **mantenere un peso corporeo normale** per l'età;
2. **avere un'alimentazione sana e variata**, ricca di ferro, acidi grassi essenziali e magnesio.

Il **ferro**, contenuto nella carne o nei legumi, fornisce all'organismo i "mattoni" essenziali con cui costruire i globuli rossi. In caso di tendenza costitutiva all'anemia sideropenica e/o di dieta inadeguata, è indispensabile assumere stabilmente una compressa di ferro e una compressa di acido folico due volte la settimana.

Gli **acidi grassi essenziali**, che troviamo per esempio negli oli vegetali, contengono gli precursori degli ormoni femminili. Sono sufficienti due cucchiaini di olio d'oliva al dì, oppure tre mandorle due volte al dì;

Il **magnesio**, presente nella frutta e nella verdura fresche, per ridurre i disturbi psichici premestruali e la vulnerabilità all'aumento della pressione arteriosa. In caso di stress molto forte e/o alimentazione inadeguata, il fabbisogno giornaliero va assicurato con 1200 mg di magnesio pidolato al dì;

3. **dormire regolarmente**, perché la stanchezza fisica e mentale è la peggior nemica dell'armonia del ciclo. L'ideale sarebbe riposare 8 ore per notte (1 ora ogni 2 di veglia);
4. **fare movimento fisico quotidiano** (almeno mezz'ora di passeggiata di buon passo) per scaricare lo stress in modo naturale e ridurre anche il dolore mestruale;
5. **imparare a respirare bene**, per ridurre le tensioni fisiche e psichiche: perfetti a questo scopo sono lo yoga e lo stretching.

Spotting e contraccettivi ormonali

Lo spotting si verifica anche nel 10% circa delle donne che usano la pillola (o il cerotto, o l'anello vaginale), **normalmente nel primo mese di assunzione** (Bachmann e Korner 2007; Graziottin 2008a; Hampton et Al. 2008; Pakarinen et Al. 1997; Sulak et Al. 2008). Le cause sono sostanzialmente tre:

- **dosaggio di estrogeni troppo basso** rispetto al biotipo ormonale individuale (che è determinato anche dal peso corporeo, o indice di massa corporea). Se si considera che in commercio ci sono – tra pillole, anello e cerotto – decine di prodotti differenti, con un diverso contenuto di estrogeni (da 15 a 35 microgrammi) e un diverso tipo di progestinico, è probabile che il contraccettivo scelto non sia quello adatto al biotipo ormonale e lo spotting ne è il segnale. In positivo, proprio la varietà di prodotti disponibili sul mercato può consentire alla donna, con l'aiuto del ginecologo, di trovare il contraccettivo giusto ed eliminare il fastidioso disturbo;
- **assunzione irregolare**: secondo le statistiche, il 50% delle donne dimentica una pillola per ciclo e circa il 20% ne dimentica due;
- **transito intestinale eccessivamente veloce**: l'utilizzo di antibiotici, oppure il vomito e la diarrea, possono accelerare il passaggio della pillola nell'intestino con l'effetto di ridurre l'assorbimento degli ormoni in essa contenuti (e quindi anche la capacità contraccettiva).

Spotting e scorretto inserimento della spirale (IUD)

Il 12% delle donne ha spotting con la **spirale al rame**. Normalmente il fenomeno tende a ridursi nei mesi successivi all'inserimento; se invece persiste e si associa a dolori, è probabile che la spirale sia stata inserita male e vada perciò rimossa, anche perché la scorretta posizione ne riduce l'efficacia contraccettiva (Jensen et Al. 2008).

La **spirale al levonorgestrel** causa spotting solo in una minima percentuale di casi: anzi, viene spesso usata per ridurre le perdite di sangue in caso di cicli abbondanti, e la conseguente anemia da carenza di ferro. E' quindi crescentemente usata dai ginecologi proprio per la sua capacità di garantire un ottimo controllo del ciclo.

Per saperne di più, si può visitare il sito **"Scegli tu"**, della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia.

Quali sono le più importanti cause organiche dello spotting?

La prima è sicuramente rappresentata dalle **cisti ovariche** (Mohsin et Al. 2007). Quando si verifica in concomitanza con l'ovulazione, quindi circa a metà del ciclo, lo spotting è il segnale di

un brusco cambiamento nella produzione ormonale e indica lo sfaldamento dell'endometrio. Se però si ripete in più cicli, può indicare appunto la presenza di cisti: in questo caso è importante sottoporsi a una visita ginecologica e un'ecografia pelvica per chiarire il dubbio. Come anticipavamo nell'introduzione, **altre cause organiche** (che ora esamineremo brevemente) sono l'ectopia del collo dell'utero; i polipi e i fibromi; l'endometriosi; le lesioni precancerose o tumorali (Herman et Al. 2007).

Ectopia: la "piaghetta" del collo dell'utero

L'ectopia (o "ectropion") è una lesione congenita e di dimensioni variabili: fenomeno innocuo, comune a molte donne, non provoca dolore ma solo un modesto fastidio. Tecnicamente è **un'estroflessione della mucosa endocervicale**: una parte del tessuto di rivestimento della cervice migra verso l'esterno dell'utero e si impianta sull'epitelio vaginale. Si può diagnosticare con una semplice visita ginecologica. Oltre allo spotting, può provocare una maggiore perdita di secrezioni vaginali e talvolta piccole fuoruscite di sangue dopo il rapporto sessuale.

Polipi e fibromi

Tra le possibili cause delle perdite di sangue intermestruali ci sono anche:
- i **polipi** dell'utero, piccoli tumori benigni che si distinguono in endometriali e cervicali, a seconda del luogo in cui si sviluppano (Fitzhugh et Al. 2008);
- i **fibromi** (o miomi), un'altra tipologia di piccoli tumori benigni.

In questi casi, l'iter diagnostico prevede:
- un'**ecografia transvaginale** (o transaddominale, se la donna non ha ancora avuto rapporti);
- una **sonoisteroscopia**, che permette di visualizzare la cavità uterina iniettandovi della soluzione fisiologica (Verrotti et Al. 2008);
- un'**isteroscopia diagnostica**, che permette di osservare il collo e la cavità dell'utero (vedi anche Box 2 – Dal ginecologo: quali accertamenti fare).

Endometriosi

Anche l'endometriosi, patologia poco conosciuta ma molto dolorosa, ha tra i suoi sintomi lo spotting. Si manifesta quando parti dell'endometrio si trovano al di fuori di quest'organo, ad esempio sull'ovaio, nella tuba o in altri organi extraddominali. Si parla allora di **endometrio ectopico**. Pur trovandosi al di fuori della sua sede abituale, questo tessuto risponde agli stimoli ormonali tipici dell'ovulazione, come il normale endometrio: cresce in altezza durante la prima metà del ciclo, si arricchisce di zuccheri e sostanze nutritive durante la seconda, e poi si sfalda nel peritoneo, o in altri organi, causando molto dolore (Vercellini et Al. 2008; Zupi 2003).
L'endometriosi viene diagnosticata con **un ritardo di 9 anni**, sebbene il 38% delle donne che ne soffrono ne abbia i sintomi tipici prima dei 15 anni, e il 70% prima dei 20 anni. Ecco perchè è importante recarsi dal ginecologo e sottoporsi a **una visita completa**, che includa un'ecografia transvaginale. Il medico valuterà inoltre se effettuare l'esame del Ca 125, un marcatore "spia" dell'endometriosi, ed eventualmente una laparoscopia o altri esami specialistici (Graziottin

2008b).

Lesioni precancerose o cancerose

Spesso lo spotting è solo la punta dell'iceberg di lesioni più serie. Se ci sono lesioni precancerose, il primo campanello d'allarme sono proprio le piccole perdite fra una mestruazione e l'altra. Per questo è importante non sottovalutare il fenomeno e **fare ogni anno il pap test**, soprattutto se si soffre già di spotting (Bankhead et Al. 2008; Mansour et Al. 2007). Il ginecologo valuterà poi l'opportunità di effettuare anche altri esami, come la **colposcopia**, per visualizzare meglio il collo dell'utero, la **biopsia** su lesioni sospette e l'**isteroscopia**, per esaminare la cavità interna dell'utero (Angioni et Al. 2008).

Box 2 â€" Dal ginecologo: quali accertamenti fare

Una donna sana **non ha perdite tra una mestruazione e l'altra**. Ecco perchè in caso di spotting non bisogna fare nessun tipo di "autodiagnosi". Sarà il ginecologo a individuarne le cause, soprattutto per escludere la possibilità di gravi malattie. Questi, riassumendo quanto detto sinora, sono i principali **esami specialistici** che il medico può ritenere necessari:

- visita ginecologica generale;
- esami del sangue (con dosaggi ormonali);
- pap test, colposcopia, eventuale biopsia del collo dell'utero (per diagnosticare lesioni precancerose);
- ecografia transvaginale (per studiare l'endometrio);
- isteroscopia diagnostica (per escludere la presenza di polipi, iperplasie o tumori dell'endometrio);
- isteroscopia terapeutica, per rimuovere polipi o miomi sottomucosi.

Esami più specifici vengono decisi in casi particolari.

Non solo spotting: gli altri disturbi del ciclo

Concludiamo la nostra scheda con un cenno agli altri principali disturbi del ciclo mestruale.

Dismenorrea: colpisce circa il 70% delle giovani donne. Si manifesta con forti dolori al basso ventre, simili a crampi, prima o durante il flusso mestruale. L'intensità della dismenorrea è in genere direttamente proporzionale alla durata e alla quantità del flusso mestruale. Quando è severa può essere la spia di un'iniziale endometriosi.

Dolore intermestruale: compare durante l'ovulazione, da un solo lato del basso addome. La localizzazione a destra o a sinistra dipende dall'ovaio coinvolto in quel determinato mese nella maturazione dell'ovulo.

Sindrome premestruale: indica l'insieme di sintomi fisici e psichici che si possono manifestare, con variabile intensità, nei giorni che precedono il flusso mestruale. Generalmente tende a

scomparire dopo l'inizio del flusso mestruale. I **sintomi fisici** più frequenti includono: dolore e tensione al seno (mastodinia); ritenzione di liquidi; gonfiore e pesantezza addominali; cefalea; mal di schiena; nausea e bruciore di stomaco; acne e reazioni cutanee. Tra i **sintomi psichici** più comuni spiccano invece il nervosismo e l'irritabilità; gli sbalzi di umore; la stanchezza generale e la difficoltà a concentrarsi; l'ansia; la depressione; la caduta del desiderio sessuale.

Box 3 â€" I termini del ciclo mestruale

Amenorrea: indica l'assenza di mestruazioni. Può essere **primaria**, quando non è ancora comparso il menarca, o **secondaria**, quando il blocco mestruale (non dovuto alla gravidanza) compare in età fertile dopo un periodo variabile di flussi più o meno regolari, e dura più di sei mesi. L'amenorrea è oggi molto frequente nelle adolescenti che si sottopongono a diete drastiche e/o autogestite, che hanno subito stress affettivi importanti (quali un abbandono amoroso o un lutto), che non hanno un adeguato peso corporeo, che fanno sport in modo eccessivo o praticano sport agonistici di particolare impegno per l'organismo (come il mezzofondo o la maratona).

Climaterio: indica le molteplici modificazioni fisiche e psichiche che si realizzano negli anni precedenti la menopausa (da tre-quattro a dieci) e nei due successivi. Il termine deriva dal greco "climactér", che significa "scalino" ma anche "punto critico della vita". Le fasce di età in cui iniziano si manifestano i primi cambiamenti climaterici sono percentualmente le seguenti: 30-34 anni: 10%; 35-39 anni: 27%; 40-44 anni: 41%; 45-49 anni: 18%; 50-54 anni: 4%.

Endometrio: è la mucosa che riveste la parte interna dell'utero. Dopo la pubertà, cresce per l'effetto degli estrogeni e del progesterone e si prepara ad accogliere un eventuale uovo fecondato. Se non c'è fecondazione, l'endometrio si sfalda ad ogni ciclo, dando luogo alla mestruazione.

Eumenorrea: ciclo mestruale normale, per **ritmo** (secondo recenti statistiche, ogni 29 giorni, più o meno tre, quindi da 26 a 32), per **durata** (cinque giorni, più o meno uno, quindi da quattro a sei) e per **quantità** (con valori medi di 36,7 ml per flusso, e ampie oscillazioni da 9,4 a 207 ml). La perdita di ferro, che è il costituente principale dell'emoglobina contenuta nel sangue, varia da 3 a 30 mg per ogni mestruazione normale. La regolare integrazione alimentare del ferro e della vitamina B, essenziali per la produzione dei globuli rossi, è quindi un elemento fondamentale per la salute e il benessere.

Ipermenorrea: mestruazione abbondante per quantità e durata.

Ipomenorrea: mestruazione scarsa per quantità e durata.

Menarca: prima mestruazione. Nelle ragazze italiane compare intorno ai dodici anni e sei mesi; si ritiene comunque normale quando si manifesta fra i 10 e i 14 anni. Considerata la graduale tendenza a una maggiore precocità della pubertà in tutto il mondo occidentale, molti studiosi considerano oggi normale un menarca che compaia anche a 9 anni. Segna la fine dei processi

biochimici, ormonali e fisici che caratterizzano la pubertà, e l'inizio dell'attività dell'ovaio che culmina ogni mese, a metà ciclo, con l'ovulazione: inaugura quindi la stagione della fertilità femminile. E' considerato normale che, per circa due anni dopo il menarca, le mestruazioni siano irregolari per ritmo, quantità e/o durata. Il termine deriva dalle parole greche "ménos" (mestruazione) e "arché" (inizio).

Menometrorragia: mestruazione eccessiva sia per quantità che per durata del flusso.

Menopausa: cessazione delle mestruazioni per esaurimento della capacità ovulatoria dell'ovaio. Segna quindi la fine del periodo fertile della donna. E' un dato "retrospettivo", nel senso che solo a posteriori si riconosce quale sia davvero l'ultima mestruazione. L'età media della menopausa naturale è 50 anni, oscillando nella maggior parte delle donne tra i 48 e i 52 anni. La menopausa può però comparire anche in anticipo, per cause genetiche, immunitarie o virali: si parla allora di **menopausa precoce spontanea** (o Premature Ovarian Failure, POF), se si manifesta prima dei 45 anni, **o prematura**, se avviene prima dei 40 anni. La **menopausa precoce iatrogena** è invece provocata da interventi chirurgici (tipicamente, l'ovariectomia bilaterale) e/o terapie mediche (radioterapia, chemioterapia).

Mestruazione: al termine di ogni ciclo ovarico, indica l'uscita dalla vagina di sangue misto a frammenti di endometrio, la mucosa che riveste la parte interna dell'utero.

Metrorragia: mestruazione molto abbondante per quantità (Bricou et Al. 2008).

Oligomenorrea: mestruazioni rare (con un ritmo superiore ai 40 giorni). Quando la mestruazione salta un intero ciclo, intorno o anche prima dei 40 anni, può essere il sintomo che il climaterio sta iniziando (Burger et Al. 2008).

Ovulazione: produzione da parte dell'ovaio della cellula riproduttiva femminile (uovo, o ovocita). Quando una donna ha cicli regolari, con mestruazioni mediamente ogni 28 giorni, la liberazione dell'ovocita da parte dell'ovaio avviene all'incirca al quattordicesimo giorno del ciclo, contando dal primo giorno del precedente flusso mestruale. Siccome il giorno preciso dell'ovulazione può variare per ragioni fisiche e psichiche, si considerano fertili, in un ciclo di 28 giorni, i giorni dal decimo al sedicesimo.

Polimenorrea: mestruazioni frequenti (con un ritmo inferiore ai 24 giorni, dai 15 ai 23) (Burger et Al. 2008).

Postmenopausa: periodo successivo all'ultima mestruazione. E' la fase in cui le ovaie non producono più gli ormoni che inducono le mestruazioni (estrogeni e progesterone). La sua caratteristica fondamentale è quindi la mancanza di mestruazioni (amenorrea).

Approfondimenti specialistici

Angioni S. Loddo A. Milano F. Piras B. Minerba L. Melis G.B. 2008
Detection of benign intracavitary lesions in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding: a prospective comparative study on outpatient hysteroscopy and blind biopsy
J Minim Invasive Gynecol. 2008 Jan-Feb; 15 (1): 87-91

Bachmann G. Korner P. 2007
Bleeding patterns associated with oral contraceptive use: a review of the literature
Contraception. 2007 Sep; 76 (3): 182-9

Bankhead C.R. Collins C. Stokes-Lampard H. Rose P. Wilson S. Clements A. Mant D. Kehoe S.T. Austoker J. 2008
Identifying symptoms of ovarian cancer: a qualitative and quantitative study
BJOG. 2008 Jul; 115 (8): 1008-14

Bricou A. Demaria F. Benifla J.L. 2008
Menstrual cycle disorders. Metrorrhagia
Rev Prat. 2008 Apr 15; 58 (7): 777-82

Burger H.G. Hale G.E. Dennerstein L. Robertson D.M. 2008
Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function
Menopause, 2008 Jul-Aug; 15 (4 Pt 1): 603-12

Casablanca Y. 2008
Management of dysfunctional uterine bleeding
Obstet Gynecol Clin North Am. 2008 Jun; 35 (2): 219-34, VIII

Fitzhugh V.A. Murphy G. Heller D.S. 2008
Adenomyomatous polyp of the endometrium: a case report
J Reprod Med. 2008 Mar; 53 (3): 231-4

Fraser I.S. 2008
Menstrual confusion
Int J Gynaecol Obstet. 2008 Jan; 100 (1): 1-3

Fraser I.S. Critchley H.O. Munro M.G. 2007
Abnormal uterine bleeding: getting our terminology straight
Curr Opin Obstet Gynecol. 2007 Dec; 19 (6): 591-5

Graziottin A. 2008a
Safety, efficacy and patient acceptability of the combined estrogen and progestin transdermal contraceptive patch: a review
Patient Preference and Adherence 2008: 2, 357–367

Graziottin A. 2008b
Dyspareunia and vaginismus: review of the literature and treatment
Current Sexual Health Reports, Vol. 5, Issue 1: March 2008, p. 43-50

Hampton R.M. Zhang H.F. Barnowski C. Wan G.J. 2008
Bleeding patterns with monophasic and triphasic low-dose ethinyl estradiol combined oral contraceptives
Contraception. 2008 Jun; 77 (6): 415-9

Herman P. Lifrange E. Nisolle M. Kridelka F. Nervo P. Gaspard U. 2007
Therapeutic progress in gynecology: organic diseases
Rev Med Liege. 2007 May-Jun; 62 (5-6): 414-22

Herndon C. Garner E.I. 2008
Out of place: vaginal spotting was the only evidence of a crisis
Am J Obstet Gynecol. 2008 Sep; 199 (3): 324.e1-2

Jensen J.T. Archer D.F. 2008
Evaluation of a continuous regimen of levonorgestrel/ethinyl estradiol for contraception and control of menstrual symptoms
Expert Opin Pharmacother. 2008 Feb; 9 (2): 319-27

Jensen J.T. Nelson A.L. Costales A.C. 2008
Subject and clinician experience with the levonorgestrel-releasing intrauterine system
Contraception. 2008 Jan; 77 (1): 22-9. Erratum in: Contraception. 2008 Jun; 77 (6): 466

Mansour GM. El-Lamie IK. El-Kady MA. El-Mekkawi SF. Laban M. Abou-Gabal AI. 2007
Endometrial volume as predictor of malignancy in women with postmenopausal bleeding
Int J Gynaecol Obstet. 2007 Dec; 99 (3): 206-10

Mauck C. Ballagh S. 2008
Recommendations for standardized definitions of “bleeding” and “spotting”
Contraception. 2008 Jan; 77 (1): 64; author reply: 64-5

Mohsin F. Nahar N. Azad K. Nahar J. 2007
Vaginal bleeding with multicystic ovaries and a pituitary mass in a child with severe hypothyroidism
Mymensingh Med J. 2007 Jul; 16 (2 Suppl) :S60-62

Pakarinen P.I. Suvisaari J. Luukkainen T. Lähteenmäki P. 1997
Intracervical and fundal administration of levonorgestrel for contraception: endometrial thickness, patterns of bleeding, and persisting ovarian follicles
Fertil Steril. 1997 Jul; 68 (1): 59-64

Sulak P.J. Smith V. Coffee A. Witt I. Kuehl A.L. Kuehl T.J. 2008
Frequency and management of breakthrough bleeding with continuous use of the transvaginal contraceptive ring: a randomized controlled trial
Obstet Gynecol. 2008 Sep; 112 (3): 563-71

Vercellini P. Somigliana E. Daguati R. Vigano P. Meroni F. Crosignani P.G. 2008
Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence
Am J Obstet Gynecol. 2008 May; 198 (5): 504.e1-5

Verrotti C. Benassi G. Caforio E. Nardelli G.B. 2008
Targeted and tailored diagnostic strategies in women with perimenopausal bleeding: advantages of the sonohysterographic approach
Acta Biomed. 2008 Aug; 79 (2): 133-6

Zupi E. (a cura di) 2003
Dolore pelvico: endometriosi
Milano, Sentrix, 2003