

Endometriosi e dolore pelvico

LIVIO ZANOIO

IN SINTESI

- ▶ **Definizione:** presenza di endometrio funzionante, ghiandolare e/o stromale al di fuori della cavità uterina.
- ▶ **Epidemiologia:** la frequenza, nella popolazione sana, è di circa il 12% e sale al 45% nelle pazienti sterili con dolore pelvico profondo.
- ▶ **Fattori di rischio:** situazioni endocrine a maggior produzione di estrogeni (nulliparità, menometrorragie ecc.); familiarità; malformazioni ostruttive dei genitali.
- ▶ **Eziopatogenesi:** patologia estrogeno-dipendente, ad eziologia sconosciuta (teoria dell'impianto, della metaplasia celomatica semplice e induttiva, della disseminazione metastatica e della tolleranza immunitaria).
- ▶ **Anatomia patologica:** lesioni tipiche (raccolte nerastre), lesioni atipiche (cicatrici bianche o lesioni rilevate di vario aspetto) e reazione flogistica con produzione di prostaglandine.
- ▶ **Anatomia topografica:** oltre al miometrio, l'endometriosi può colpire il peritoneo, l'ovaio, il cavo del Douglas, i legamenti utero-sacrali, la vescica, l'intestino ecc. Si distinguono pertanto:
 - un'endometriosi genitale interna con interessamento del miometrio (adenomiosi) o delle tube (ematosalpinge e/o endometriosi istmica nodosa);
 - un'endometriosi genitale esterna (legamenti utero-sacrali, ovaio, peritoneo genitale, cavo del Douglas, vagina, portio ecc.);
 - un'endometriosi extragenitale a localizzazione pelvica (vescica, intestino, ureteri ecc.) e/o extrapelvica (cieco, appendice, tenue, ombelico ecc.).
- ▶ **Sintomatologia:** dolore pelvico profondo, dismenorrea, dispareunia, sterilità.
- ▶ **Diagnosi:** anamnesi accurata, ecografia, RMN *fat saturation*, marker oncologici (CA125), laparoscopia con esame istologico delle lesioni.
- ▶ **Stadiazione:** quattro stadi in funzione dell'estensione (American Fertility Society 1985), determinati per punteggio a seconda della gravità e della sede delle lesioni: minima, lieve, moderata e severa.
- ▶ **Terapia:** medica (instaurazione di una pseudogavidanza: blocco del flusso mestruale con contraccettivi orali, danazolo, gestrinone, medrossiprogesterone acetato o megestrolo; o di una pseudomenopausa con gli analoghi del GnRH, da soli o in associazione a estroprogestinici) e/o chirurgica (laparoscopia nelle forme minime e lievi; laparotomia nelle forme moderate o severe).
- ▶ **Prognosi:** malattia a carattere progressivo, con recidive nel 15-20% dei casi; possibile la cancerizzazione.
- ▶ **Il dolore pelvico** è un sintomo molto frequente in ginecologia, presente in numerose patologie organiche, non solo genitali, e psicosomatiche.

Può presentarsi in forma episodica acuta, di origine uro-genitale (infettiva o post-traumatica); ciclica, di origine essenzialmente uterina o annessiale (cisti ovariche, fibromatosi, endometriosi, retroversione uterina); irregolarmente ricorrente o cronica.

Un'accurata anamnesi è sempre fondamentale per orientare la diagnosi e impostare una terapia adeguata: medica (antibiotica, antispastica, ormonale, anti-infiammatoria ecc.), chirurgica (laparoscopica o laparotomica), fisiatrica o psicologica.

11.1 Endometriosi

L'endometriosi è una condizione patologica caratterizzata dalla disseminazione e dalla crescita di tessuto endometriale in sedi anomale (eterotopia), con caratteristiche stromali, epiteliali e ghiandolari simili a quelle dell'endometrio normale. È una malattia benigna, perché l'endometrio non presenta alterazioni; è a carattere progressivo, perché le lesioni ectopiche rispondono in maniera consensuale alle modificazioni ormonali tipiche del ciclo mestruale, compreso il flusso mestruale che si accumula in tessuto non provvisto di drenaggio naturale. È quindi una malattia che compare quasi esclusivamente nelle donne in età fertile.

Si distinguono un'endometriosi interna e una esterna.

Endometriosi interna

- 1) Endometriosi miometriale localizzata al solo miometrio, o adenomiosi in senso stretto. Questa può presentarsi o in forma diffusa (aumento uniforme del volume dell'utero) o circoscritta (adenomioma uterino con aumento focale dell'utero).
- 2) Endometriosi genitale interna limitata alla tuba, a localizzazione ampollare (ematosalpinge) o istmica interstiziale (endometriosi istmica nodosa), un tempo ritenuta di origine tubercolare.

Endometriosi esterna

- 1) Endometriosi genitale esterna a localizzazione ovarica, legamenti utero-sacrali, cavo del Douglas, fornici, portio, vagina, vulva, perineo e legamenti rotondi.
- 2) Endometriosi extragenitale a localizzazione pelvica (sigma-retto, vescica, uretere, spazio utero-vescicale, anello inguinale) ed extrapelvica (cieco, appendice, tenue, ombelico, cicatrici laparotomiche, diaframma).

EPIDEMIOLOGIA

Sebbene l'esatta prevalenza dell'endometriosi nella popolazione generale non sia esattamente conosciuta, le stime più recenti parlano di circa 150 milioni di casi nel mondo, di cui 14 in Europa e circa 3 in Italia; una percentuale variabile dal 20 al 90% di donne che soffrono di dolore pelvico e/o infertilità ne risulta affetta.

La frequenza della malattia è di circa il 12% nella popolazione sana; del 30% nelle pazienti sterili con sintoma-

tologia dolorosa (algomenorrea, dolori intermestruali); del 45% nelle pazienti sterili con dolore pelvico cronico.

Il compartimento pelvico posteriore (Douglas, intestino, legamenti utero-sacrali) sembra il più colpito, e questo fatto spiega la presenza più frequente di aderenze, di dolore pelvico cronico e di sterilità.

FATTORI DI RISCHIO

I fattori di rischio sono rappresentati dalla nulliparità, dall'iperpolimenorrea e dalla menorragia, perché in questi casi lo stimolo proliferativo sull'endometrio è più elevato e maggiore è quindi la possibilità di contatto del peritoneo con materiale endometriale durante la fase desquamativa di un ciclo mestruale più frequente o abbondante.

È stata ipotizzata l'esistenza di una familiarità endometriosica (il rischio di endometriosi sarebbe aumentato di 6 volte nei parenti di primo grado) e del rischio di comparsa di malattia nelle donne esposte alla diossina.

È stato suggerito inoltre che anomalie dell'asse endocrino ipofisi-gonadi possano essere alla base dell'endometriosi, ma non vi sono evidenze in questo senso.

L'endometriosi è sempre presente nelle pazienti con malformazioni ostruttive dei genitali.

EZIOPATOGENESI

Nota sin dalla fine dell'Ottocento, l'endometriosi viene spiegata dalle teorie dell'impianto peritoneale, della diffusione metastatica, della metaplasia celomatica semplice di Meyer o indotta e infine della tolleranza immunitaria.

Impianto peritoneale e diffusione metastatica

Questa spiegazione, proposta da Sampson nel 1920, si basa sulla possibilità che cellule endometriali, in seguito a mestruazione retrograda transtubarica, raggiungano la superficie peritoneale impiantandovisi e proliferando in presenza di uno stimolo ormonale adeguato. Questa ipotesi, accanto a quella della diffusione vascolare linfatica (Halban) o ematica (Navratil), dimostrata anche all'istologia, dall'utero verso l'ovaio, può spiegare non solo l'endometriosi ovarica, ma anche quella extrapelvica e iatrogena (cicatrice chirurgica post-cesareo).

Trasformazione celomatica (metaplasia celomatica di Meyer)

È basata sulla totipotenzialità del mesotelio peritoneale, considerato come un sistema mülleriano secondario, per cui la metaplasia della struttura darebbe origine a tessuto endometriale ectopico, quindi a endometriosi.

Metaplasia celomatica indotta (teoria induttiva)

È basata sulla possibilità che qualche fattore biochimico endogeno (non conosciuto) agisca su cellule indifferenziate, trasformandole in tessuto endometriale; può essere considerata una variante della metaplasia celomatica semplice.

Tolleranza immunitaria

Questa ipotesi sostiene che l'endometriosi derivi da una ridotta clearance peritoneale delle cellule endometriali provenienti dal flusso mestruale retrogrado, per un'alterazione dell'immunità cellulo-mediata. La tolleranza immunitaria si esplica sostanzialmente attraverso tre vie, dimostrabili nell'endometriosi:

- 1) diminuzione della citotossicità cellulo-mediata contro cellule endometriali;
- 2) deficit funzionale (non numerico) della popolazione linfocitaria NK normalmente deputata alla lisi di cellule tumorali e virus, ipotesi peraltro non universalmente condivisa;
- 3) attività svolta dal sistema monociti/macrofagi peritoneale, che ha un ruolo determinante nell'immunità cellulo-mediata. Questo sistema, più attivo durante la fase follicolare, interferisce innanzitutto con la fertilità inducendo nell'endometriosi la riduzione della motilità degli spermatozoi e stimolando la fagocitosi mediante la produzione di citochine (TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8) e di fattori di crescita che si associano ad un aumento dell'attività macrofagica (PDGF, TGF- β , EGF). Mentre questi ultimi stimolano la crescita delle cellule endometriali, le citochine sono coinvolte nella progressione dell'endometriosi; del resto le stesse cellule endometriali sono in grado di produrre fattori angiogenetici (IL-8, TNF- α , TNF- β), importanti nel creare una microvascolarizzazione peritoneale indispensabile per la persistenza e la progressione della malattia.

ANATOMIA PATOLOGICA

I focolai endometriosi si presentano sotto forma di punti neriastri (donne meno giovani), o ispessimenti dolenti (le-

gamenti utero-sacrali), lesioni atipiche come vescicole chiare, aderenze periovaro-tubariche e genito-intestinali, aree rosa vascolarizzate, zone bianche cicatriziali, aree rosse, chiazze giallo-marrone o difetti peritoneali circolari (occhielli peritoneali), ritenuti un tempo soluzioni di continuità provocate dal travaglio di parto (sindrome di Allen-Master) (Figura 11.1).

Le lesioni atipiche, più delle altre, producono PGF2 α e sono causa di dismenorrea, mentre quelle cicatriziali, aderenziali e nodulari provocano dolore pelvico cronico e dispareunia da sollecitazione di tessuti inestensibili.

Gli elementi fondamentali da considerare sono quindi:

- 1) la presenza di lesioni di dimensioni variabili ed a forma di placche, rappresentate da aspetti tipici (raccolte nerastre) o atipici (cicatrici biancastre, tasche peritoneali, lesioni rosse, lesioni rilevate e polipoidi giallo-marrone) e dall'endometriosi microscopica, che non tutti ammettono;
- 2) la reazione flogistica (acuta e cronica, cellulare e umorale), che determina la gravità, l'estensione, i sintomi e le caratteristiche stesse della lesione endometriosa (come le aderenze tenaci e la relativa difficoltà della loro lisi chirurgica). La reazione flogistica comporta anche la presenza di prostaglandine F2 α in cavità peritoneale, importante nella genesi dell'algomenorrea, della dispareunia profonda e del dolore pelvico cronico.

L'endometriosi esordisce con una papula chiara (ghiandola e stroma endometriale), cui fa seguito dapprima la creazione di un reticolo vascolare (angiogenesi), infine si manifesta un microflusso mestruale: in questo modo la papula diventa rossa e vescicolosa e provoca l'insorgenza della reazione infiammatoria, in gran parte caratterizzata da infiltrazione istiocitaria.

Accanto ai macrofagi sono presenti linfociti, eritrociti ed emosiderina, che aumenta in rapporto all'età della lesione. Le placche possono guarire esitando in cicatrici biancastre o in piccole aree brunastre (polvere da sparo), per presenza di pigmenti. Coesiste anche un grado più o meno marcato di fibrosi.

ANATOMIA TOPOGRAFICA

Endometriosi peritoneale

Si distingue un'endometriosi peritoneale superficiale e una profonda (> 5 mm): quest'ultima sembrerebbe dovuta all'esistenza di focolai che vengono occultati da processi aderenziali multipli.

Le sedi più colpite sono le seguenti:

- 1) pagina posteriore del legamento largo (35%);
- 2) spazio vescico-uterino (35%);

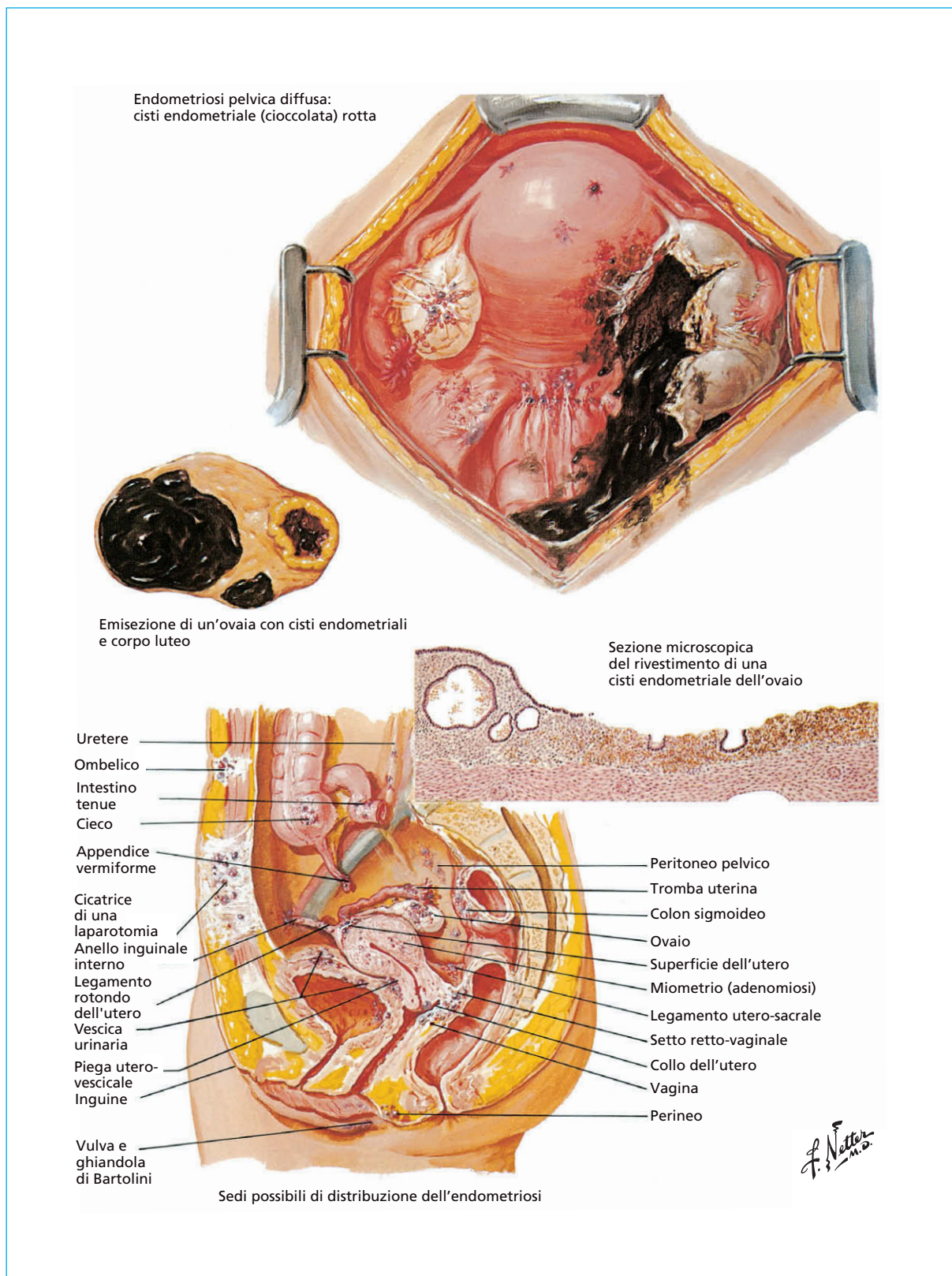


Figura 11.1 Anatomia patologica e topografica dell'endometriosi. (Da Atlante di Anatomia, Fisiopatologia e Clinica. Masson S.p.A. an Elsevier Company. All rights reserved.)

- 3) spazio retto-uterino (34%);
- 4) legamenti utero-sacrali (28%).

L'endometriosi microscopica interessa il peritoneo, che appare di aspetto normale ed è importante nell'istogenesi della malattia e per la sua persistenza dopo trattamento.

Endometriosi ovarica

L'ovaio è l'organo più colpito e l'endometriosi è bilaterale nel 30-50% dei casi: si presenta ingrandito per la presenza della *cisti endometriosica* che contiene materiale piceo con sangue e istiociti carichi di emosiderina: la sua parete è rivestita da endometrio, rivestito a sua volta dal parenchima ovarico più o meno assottigliato in rapporto al volume della cisti.

L'endometriosi ovarica comprende localizzazioni ovariche superficiali puntiformi (massimo 5 mm) più profonde, di volume variabile da alcuni centimetri fino a 10-15 cm le cosiddette "cisti cioccolato".

Queste cisti o endometriomi sono aderenti al peritoneo e si formano come endometriosi ovarica secondaria ad endometriosi peritoneale: quest'ultima, infatti, provoca l'adesione tra peritoneo e ovaio, il quale si ripiega sull'impianto peritoneale, invertendosi progressivamente. In tale sede l'ovulazione successiva provoca la distensione del parenchima per l'impossibilità di evacuazione del liquido follicolare e del materiale ematico.

Il coinvolgimento del sigma è possibile in caso di endometriosi dell'ovaio di sinistra ed è più frequente di quello del cieco.

Adenomiosi

Nel caso dell'endometriosi interna o adenomiosi, lo sviluppo dell'endometrio ectopico avviene all'interno del miometrio. Si ritrovano così isole di tessuto endometriale (ghian-dole, per lo più in fase proliferativa, e stroma) o noduli adenomiosiomatosi tra le fibre muscolari della parete uterina, senza alcuna delimitazione dal circostante miometrio. Rispetto alla mucosa uterina le aree di adenomiosi possono essere più o meno distanti: talora nel mezzo dello spessore miometriale, talora sotto il peritoneo. Macroscopicamente l'utero appare ingrandito in modo uniforme, senza raggiungere mai, però, le dimensioni di un utero fibromatoso.

Localizzazioni extragenitali

Altre localizzazioni dell'endometriosi sono a carico del Douglas e possono approfondirsi nel setto retto-vaginale e nei legamenti utero-sacrali, con i quali determinano regolarmente fenomeni aderenziali.

Le più frequenti sono a carico del retto, del sigma e del cieco, dove non oltrepassano la parete muscolare; dell'appen-

dice; dell'ombelico; dell'inguine; delle cicatrici laparotomiche. In minor misura sono interessati lo scavo anteriore, la vescica e l'uretere. Eccezionalmente possono essere coinvolti anche il fegato, il diaframma, la pleura, il polmone e il cervello.

SINTOMATOLOGIA

Nel 30-40% dei casi, l'endometriosi è asintomatica e viene rilevata casualmente nel corso di un intervento laparoscopico o laparotomico eseguito generalmente per sterilità, spesso coesistente in queste pazienti. Benché la sterilità non sempre sia giustificabile (assenza di grosse lesioni), può talora essere spiegata da:

- 1) coinvolgimento tubarico aderenziale nell'endometriosi ovaro-peritoneale;
- 2) produzione di elevate quantità di prostaglandine che determinerebbero:
 - a) interferenza sulla motilità tubarica, sull'ovulazione e sulla steroidogenesi della fase luteinica;
 - b) sindrome della mancata rottura del follicolo luteinizzato, con ritenzione dell'ovocita.

Tuttavia il principale sintomo della malattia è il *dolore*, dapprima perimenziale (premenstruale, soprattutto nell'adenomiosi), che compare spesso dopo anni di cicli asintomatici (dismenorrea secondaria), poi sempre più prolungato e più forte, associato ad algie pelviche costanti: ciò è dovuto all'azione delle prostaglandine, all'aumento di volume dei focolai endometriosici e alla loro reazione flogistica e fibroadesiva. È presente dispareunia profonda (40%), associata spesso a retroversione fissa uterina, con interessamento del Douglas e stiramento secondario di tessuti non distensibili e colpiti da fenomeni infiammatori. Talora compare sciatalgia con dolore pelvico profondo e continuo, indipendente dai rapporti. Algomenorrea e irregolarità mestruali (iperpolimenorrea, meno-metrorragie) sono frequenti sia nell'adenomiosi sia nell'endometriosi ovarica.

Tra le varie manifestazioni cliniche ricordiamo, infine, il tenesmo rettale, la dischezia, l'ematuria e, raramente, l'addome acuto.

DIAGNOSI

La diagnosi viene posta dopo un'accurata raccolta dell'anamnesi, con l'esame ginecologico integrato dall'ecografia, dalla risonanza magnetica, dal dosaggio plasmatico del CA125, dalla laparoscopia e confermata dall'esame istologico.

Ispezione ginecologica

All'ispezione ginecologica si valuterà l'esistenza di retroversione uterina, e se essa è fissa, dolente alla palpazione e ai movimenti di mobilizzazione dell'utero che è quasi sempre aumentato di volume e talora a superficie irregolare; si verificherà, inoltre, la presenza di tensione o ispessimento dei legamenti utero-sacrali, di masse annessiali, noduli del Douglas o del setto retto-vaginale.

Ecografia pelvica e transvaginale e/o transrettale

L'ecografia pelvica e transvaginale e/o transrettale evidenzierà gli endometriomi come masse a contorni irregolari e mal delimitabili, ecostruttura prevalentemente liquida con echi di bassa ampiezza che confinano con aree ecogene disomogenee. Questi reperti sono suddivisi in tre pattern distinti: cistico, solido o misto, a seconda della componente solida o liquida che, oltre al contenuto endometriosico, informa sull'evoluzione dei processi organizzativi all'interno dell'endometrioma.

La metodica ecografica è utilizzata anche nel follow-up dell'endometriosi, specialmente quando sia controindicata l'esecuzione del *second look* laparoscopico (dopo un anno).

Utile il color Doppler per la diagnosi di endometrioma (il 70% delle masse presenta pochi spot di colore vascolare), così come il *color Doppler energy* (CDE) che viene impiegato nelle masse annessiali come indagine di secondo livello, per studiare se la vascolarizzazione è più o meno intensa e analizzare il flusso arterioso. Infine la possibilità di associare eventualmente l'ecografia transrettale ha ora notevolmente ampliato le capacità diagnostiche (legamenti utero-sacrali, lesioni infiltranti il Douglas o le pareti intestinali).

Risonanza magnetica

La risonanza magnetica, specialmente la metodica *fat saturation*, è indicata soprattutto negli impianti peritoneali, nell'endometriosi del sigma-retto e in quella urinaria, quando, nonostante le altre indagini siano negative, sia sospettabile clinicamente questa patologia. Questa metodica trova inoltre applicazione nel monitoraggio postoperatorio a distanza.

Dosaggio plasmatico del CA125

L'antigene di superficie, denominato CA125, presente nell'epitelio di origine celomatica – endometrio compreso – è aumentato nelle pazienti con endometriosi, raggiungendo valori anche molto elevati; il suo livello sierico è correlato sia con lo stadio della malattia, sia con la risposta alla terapia e può essere utilizzato come rivelatore delle recidive dopo trattamento medico o chirurgico.

Non può invece essere impiegato in fase diagnostica, perché poco specifico (80%), in quanto risulta elevato in presenza di flogosi pelviche (PID), miomi uterini in necrosi, tumori ovarici ecc. Un altro marker per l'endometriosi è la proteina **PP14**.

Esame istologico

La diagnosi di certezza dell'endometriosi **laparoscopica** con relativa biopsia.

Le lesioni da sottoporre all'indagine istologica sono:

- 1) cisti endometriosiche;
- 2) isole di tessuto più o meno pigmentato (lesioni fibrotiche bianche, rosse appiattite o rilevate, gialle, tasche peritoneali ecc.);
- 3) aderenze;
- 4) lesioni del Douglas;
- 5) lesioni dei legamenti utero-sacrali;
- 6) lesioni extragenitali (appendice, vescica, intestino) (vedi più avanti la *Figura 11.3*).

Istologicamente gli impianti endometriosici sono composti da ghiandole endometriali e stroma con o senza macrofagi ripieni di emosiderina. Differenti tipi di lesioni possono presentare diversi gradi di attività ghiandolaire secretiva o proliferativa.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Apparato genitale: malattia infiammatoria pelvica (PID) specie da *Chlamydia*, gravidanza ectopica, cisti ovarica in torsione ecc.

Apparato digerente: appendicite, gastro-entero-colite, colelitiasi, emorroidi, proctiti, perforazione intestinale ecc.

Apparato urinario: cisto-pieliti, stenosi ureterali ecc.

STADIAZIONE

Alla stadiazione dell'endometriosi corrispondente ai diversi gradi della malattia (*Tabella 11.1*), l'American Fertility Society (AFS) nella revisione del 1985, tutt'ora in uso, propone uno schema di stadiazione laparoscopica e laparotomica (*Figura 11.2*) basato su:

- 1) valutazione tridimensionale delle lesioni;
- 2) attribuzione di un punteggio differenziato (da 1 a 4) in relazione alla sede peritoneale e/o gonadica dei focolai;
- 3) attribuzione di un punteggio maggiore ai noduli infiltranti e agli endometriomi rispetto alle lesioni superficiali;
- 4) valutazione più severa delle cisti ovariche, per la negativa influenza sulla riproduzione e la scarsa risposta alla

Tabella 11.1 STADIAZIONE DELL'ENDOMETRIOSI SECONDO L'AMERICAN FERTILITY SOCIETY (1985)

Stadio	Grado di malattia	Descrizione
I	Minima	Pochi impianti superficiali
I	Lieve	Più impianti, leggermente più profondi
III	Moderata	Molti impianti profondi, piccoli endometriomi su una o entrambe le ovaie e alcune tenui aderenze
IV	Grave	Molti impianti profondi, endometriomi voluminosi su una o entrambe le ovaie e alcune aderenze strette, talvolta con il retto che aderisce alla faccia posteriore dell'utero

terapia medica (particolarmente gravi sono l'endometriosi annessiale bilaterale, l'obliterazione del cavo del Douglas, l'estensione delle aderenze pelviche lasse o dense con coinvolgimento delle tube);

- 5) inclusione delle categorie "patologie associate" ed "endometriosi addizionali" (vescicale, intestinale, del setto retto-vaginale ecc.), senza attribuzione di punteggio.

Un limite di tale stadiazione è che non tiene conto né del dolore, né della sterilità-infertilità e può risentire di valutazioni soggettive.

TERAPIA

L'alta progressività dell'endometriosi entro un anno dalla diagnosi impone il suo trattamento con l'obiettivo non solo di ridurre il dolore, ma anche la sterilità che spesso è associata.

L'asportazione chirurgica o il blocco evolutivo mediante

trattamento medico dei focolai endometriocici, di conseguenza, ha frequentemente un'efficacia solo temporanea. Il tipo di trattamento è in relazione allo stadio e alla gravità dei sintomi (malattia minima, lieve, moderata o grave); all'esistenza o meno di sterilità, della sua durata e del programma riproduttivo della coppia; infine all'età della paziente.

In caso di endometriosi minima o lieve, né il trattamento medico, né quello chirurgico migliorano significativamente il tasso di gravidanze rispetto alla condotta di attesa di un anno.

Terapia medica

Soprattutto in caso di endometriosi minima o lieve, la terapia medica può essere attuata inducendo una *pseudogavidanza con contraccettivi orali* assunti in modo progressivo: dapprima, e per un certo tempo, si potrà impiegare un contraccettivo orale a basso dosaggio, somministrato in maniera ciclica mensile; poi si potrà aumentare il dosaggio e somministrare il preparato in maniera continua, da pochi mesi fino a un anno.

In questo protocollo, l'estrogeno ha la funzione di mantenere l'amenorrea attraverso un blocco dell'ipofisi, mentre il progestinico stimola la decidualizzazione dello stroma endometriale con conseguente lenta e temporanea atrofia. È consigliabile quindi una pillola a clima progestinico; nel caso in cui, durante il trattamento, insorga spotting, si possono somministrare estrogeni coniugati per 6-7 giorni.

La dismenorrea e il dolore regrediscono dal 60 al 95% dei casi; le recidive sono del 20% circa e il tasso di gravidanza supera il 50%, anche se quest'ultimo successo non è molto diverso da quanto accade con un semplice trattamento di attesa per un anno.

Un altro tipo di trattamento medico è quello che prevede l'avvio di una *pseudomenopausa*, attraverso i farmaci seguenti: danazolo, gestrinone, progestinici, analoghi del GnRH (Tabella 11.2).

Tabella 11.2 TERAPIA MEDICA E CHIRURGICA DELL'ENDOMETRIOSI

Terapia medica

Pseudogavidanza

- Estroprogestinici
 - Terapia ciclica
 - Terapia continua

Pseudomenopausa

- Antiprogestinici
 - Danazolo (400-600-800 mg/die x 6 mesi)
 - Gestrinone (2,5 mg x 2/settimana x 6 mesi)
- Progestinici
 - Medrossiprogesterone acetato (MAP)
 - Megestrol acetato
- Analoghi del GnRH
 - (formulazione depot ogni 28 gg) da soli o in associazione a estroprogestinici

Terapia chirurgica

Laparoscopia

(In caso di endometriosi minima e/o lieve)

Laparotomia

Conservativa o demolitiva (in caso di endometriosi severa)

Nome della paziente _____ Data _____

Stadio I (Minimo) - 1-5

Stadio II (Lieve) - 6-15

Stadio III (Moderato) - 16-40

Stadio IV (Grave) - > 40

Totale _____

Laparoscopia _____ Laparotomia _____ Immagini _____

Trattamento raccomandato _____

Prognosi _____

PERITONEO	ENDOMETRIOSI	< 1 cm	1-3 cm	> 3 cm
	Superficiale		1	2
Profonda		2	4	6
OVAIO	DS Superficiale	1	2	4
	Profonda	4	16	20
	SN Superficiale	1	2	4
	Profonda	4	16	20
OBLITERAZIONE DEL CUL-DE-SAC POSTERIORE		Parziale		Completo
		4		40
OVAIO	ADERENZE	Coinvolgimento < 1/3	Coinvolgimento < 1/3-2/3	Coinvolgimento > 2/3
	DS Velamentose	1	2	4
	Spesse	4	8	16
	SN Velamentose	1	2	4
	Spesse	4	8	16
TUBA	DS Velamentose	1	2	4
	Spesse	4*	8*	16
	SN Velamentose	1	2	4
	Spesse	4*	8*	16

* Se è inclusa l'estremità tubarica, portare il punteggio a 16.

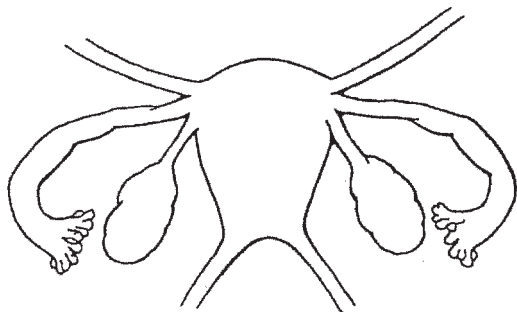
Altre localizzazioni endometriosiche _____

Patologie associate _____

_____DA UTILIZZARSI CON
TUBE E OVAIE NORMALI

Sn

Ds

DA UTILIZZARSI CON
TUBE E OVAIE NORMALI

Sn

Ds

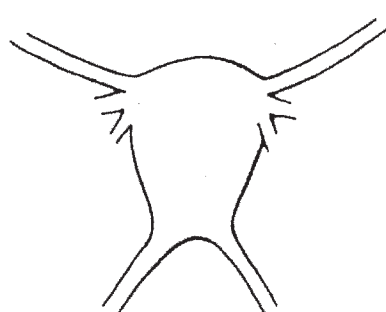


Figura 11.2 Classificazione dell'endometriosi revisionata dall'American Fertility Society (1985).

Il *danazolo* è un derivato del 17α -etiniltestosterone; è un anti-progestinico che sopprime la secrezione del GnRH, delle gonadotropine e degli steroidi; aumenta la clearance dell'estradiolo e del progesterone, del quale, come per gli androgeni, occupa i siti recettoriali; ha proprietà immuno-soppressive (inibizione della proliferazione linfocitaria in vitro, soppressione della produzione di autoanticorpi); esercitando, infine, un'azione ipoestrogenica (amenorrea) e androgenica, favorisce una remissione dei sintomi e una regressione dell'endometriosi. Viene usato alla dose di 400-600-800 mg/die, per 6 mesi o fino all'induzione dell'amenorrea. Tra gli effetti collaterali dobbiamo ricordare la ritenzione idrica, la riduzione del volume mammario, la comparsa di vaginiti atrofiche, la dispareunia, le vampate di calore, la riduzione della libido ecc., dovuti alla sua azione ipoestrogenica; così come l'aumento di peso, l'acne, la seborrea, la diminuzione del timbro di voce, dovuti all'azione androgenica del farmaco. È controindicato nelle epatopatie, nell'ipertensione, nell'insufficienza cardiaca e renale, in gravidanza (effetti androgenici fetali); causa, inoltre, aumento dell'LDL e diminuzione dell'HDL. Le recidive dopo trattamento sono dell'ordine del 23%; le gravidanze del 60%.

Il *gestrinone* è un altro anti-progestinico, derivato dal 19-nortestosterone. Ha effetti collaterali minori, ma simili al farmaco precedente, di tipo dose-dipendenti; possiede una lunga emivita e necessita quindi di un dosaggio inferiore (2,5 mg 2 volte la settimana), tuttavia è meno efficace del danazolo.

Sono impiegati inoltre anche i *progestinici*, come il medrosiprogesterone acetato (MAP) alla dose iniziale di 30 mg/die, aumentandolo nel tempo in funzione della risposta clinica (dolore e sanguinamento), e il megestrolo acetato alla dose di 40 mg/die.

La pseudomenopausa è ora classicamente ottenuta con l'impiego degli *agonisti del GnRH* (leuprolide, buserelin, triptorelin, nafarelin, goserelin ecc.) che, legandosi ai recettori ipofisari, per i quali possiedono un'elevata affinità, vengono metabolizzati molto lentamente (emivita del GnRH endogeno = 3,5 min; emivita dell'agonista = 3-8 h). Come conseguenza della stimolazione continua, non fisiologica dei recettori del lobo anteriore dell'ipofisi, gli agonisti del GnRH determinano una transitoria liberazione di gonadotropine FSH-LH e, per persistenza dello stimolo, una desensibilizzazione dei recettori ipofisari che conduce al blocco di produzione dell'FSH-LH. Si arresta così anche la produzione di ormoni sessuali (castrazione chimica funzionale). Questo meccanismo d'azione è denominato *down-regulation*. La modalità di impiego di questi farmaci, di natura proteica come il GnRH endogeno, è di tipo deposito, con somministrazione mensile per via intramuscolare. Poiché il trattamento potrebbe essere più lungo che con altri farmaci impiegati, a causa degli effetti negativi sulla den-

sità ossea (osteoporosi severa con livelli di estradiolo < 30-40 pg/ml), è stato proposto di associare una terapia estroprogestinica a base di etinilestradiolo e gestodene o desogestrel o tibolone (*add-back therapy*). In questo modo vengono controllati le perdite ossee, il dolore pelvico e le vampate di calore. Gli stessi risultati si avrebbero con la sola somministrazione bifasica di analogo, dapprima a dose piena, poi a dose dimezzata (*draw-back therapy*).

Sono stati osservati rari casi di menopausa precoce e irreversibile dopo il trattamento con analoghi.

Contro il dolore pelvico possono essere utilmente impiegati anche i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

Terapia chirurgica

Come trattamento chirurgico è indicata la laparoscopia operativa per endometriosi lieve o moderata, o la laparotomia in caso di endometriosi severa. È controverso l'impiego della laparoscopia nell'endometriosi da minima a lieve (tasso di gravidanze del 90% dopo 5 anni senza terapia e del 93% in pazienti senza endometriosi). In questi casi è probabile che l'intervento possa arrestare la progressione della malattia, che è maggiore in caso di trattamento medico, e che determini un grado di fertilità più elevato rispetto alla condotta di attesa, almeno nei 6-12 mesi successivi al trattamento.

Le lesioni endometriosiche (lievi e moderate) possono essere rimosse in laparoscopia con coagulazione bipolare, laser ad argon o, meglio, a CO₂; il trattamento sarà diretto contro gli impianti peritoneali, le aderenze, i piccoli (< 3 cm) e grandi (> 3 cm) endometriomi: in questi ultimi è opportuno rimuovere, e non coagulare come nei piccoli, la capsula di rivestimento, anche perché è sufficiente un decimo di ovaio per garantire la funzionalità (Figure 11.3 e 11.4). La percentuale di miglioramento del dolore è del 75-80%, il tasso di gravidanze del 60%.

L'intervento laparotomico è riservato ai casi severi (preceduto da un trattamento medico per 3 mesi) o ai casi in cui non sia necessario conservare la fertilità. Il trattamento, perciò, può essere conservativo o demolitivo: nel primo caso, se l'obiettivo è la correzione del dolore (rimozione delle varie lesioni, neurectomia presacrale, resezione dei legamenti utero-sacrali), risultati positivi sono stati ottenuti in circa l'80% delle pazienti; se invece l'obiettivo è il recupero della fertilità, si osserva un tasso di gravidanze dell'ordine del 35%. In questo caso non è consigliabile far seguire un trattamento medico postoperatorio per almeno 2 anni, ma, semmai, eseguire un *second look* laparoscopico dopo almeno 12 mesi, periodo durante il quale si concentra il maggior numero di gravidanze.

In caso di trattamento demolitivo viene praticata l'annessiectomia bilaterale, con o senza isterectomia.

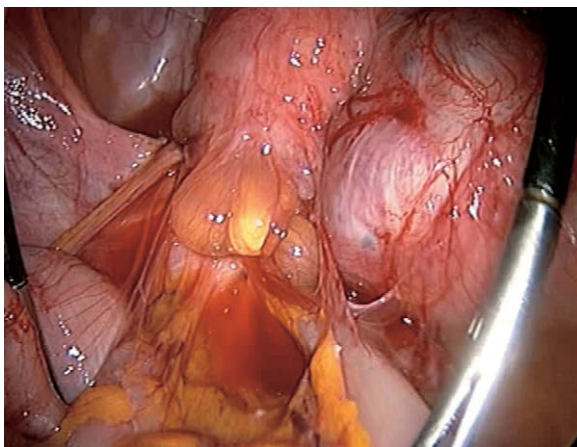


Figura 11.3 Endometriosi ovaro-peritoneale con margine aderenziale associato.

Riproduzione assistita

Dopo aver esaurito le possibilità di recupero della fertilità mediante terapia medica e/o chirurgica, è consigliabile indirizzare la coppia verso un trattamento di riproduzione assistita, con l'intento di migliorare la fecondità per ciclo (inseminazione, stimolazione ovarica controllata ecc.), o di instaurare, soprattutto nei casi più avanzati della malattia, una gravidanza mediante fecondazione in vitro ed embriotransfer (FIVET).

Recidive

Il tasso cumulativo di recidiva dopo trattamento combinato medico-chirurgico è del 15-20%.

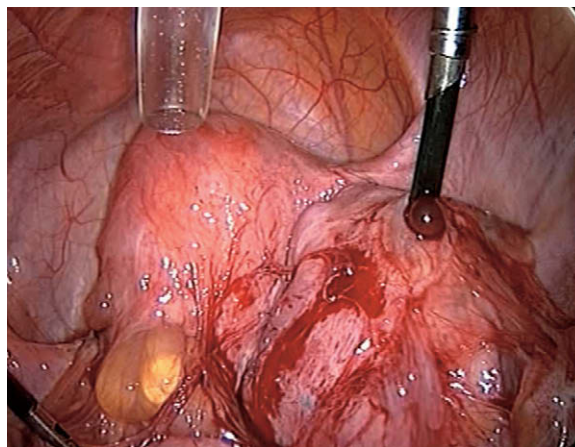


Figura 11.4 Endometrioma ovarico in corso di svuotamento.

La diagnosi di recidiva di endometriosi è basata sulla ricomparsa di una sintomatologia dolorosa in pazienti già sottoposte a trattamento per endometriosi; sull'evidenziazione di quadri ecografici suggestivi di tale patologia; sull'innalzamento del CA125, il cui valore predittivo è tipico del III e IV stadio e, infine, sul ricorso alla laparoscopia.

Le recidive sono trattate sia chirurgicamente, con la laparoscopia operativa o la laparotomia nei casi complessi (dopo la seconda o terza chirurgia il tasso di gravidanze si aggira intorno al 12-35%), sia farmacologicamente in caso di dismenorrea, la dispareunia e il dolore pelvico profondo. I farmaci impiegati sono gli estrogeni a basso dosaggio, i progestinici, il danazolo, il gestrinone, i GnRH e i FANS.

11.2 Il dolore pelvico

CLINICA

Il dolore pelvico può essere distinto in:

- 1) dolore episodico acuto (improvviso, relativamente breve, a rapido peggioramento e altrettanto rapida risoluzione);
- 2) dolore ciclico (associato periodicamente alle fasi del ciclo);
- 3) dolore irregolarmente ricorrente genitale o extragenitale;
- 4) dolore cronico, che, per convenzione, è presente da più di 6 mesi.

DOLORE ACUTO

Il dolore acuto è tipico della contrazione spastica muscolare di un organo cavo, di un processo ischemico o di un fenomeno irritativo. Può essere l'espressione di un aborto o

di un'endometrite; della necrosi di un mioma uterino o di una cisti ovarica in torsione; di irritazione peritoneale come in caso di rottura di cisti ovarica, di malattia infiammatoria pelvica (PID) o di gravidanza extrauterina (GEU). Il dolore acuto può essere causato anche da malattie dell'apparato digerente (appendicite, diverticolite, occlusione intestinale) o urinario (infezioni, calcolosi).

DOLORE CICLICO

Il dolore ciclico tipico è quello ovulatorio "Mittelschmerz" o "dolore di mezzo" o quello della sindrome premestruale, della dismenorrea di varia natura (da stenosi del canale cervicale, iperantiflessione rigida del collo uterino, endometriosi o adenomiosi, malformazioni uterine, imene imperforato ecc.).

DOLORE IRREGOLARMENTE RICORRENTE

Il dolore irregolarmente ricorrente può essere causato da malattie dell'apparato digerente (diverticolosi, enterocolite, morbo di Chron, colon irritabile, congestione pelvica) o dell'apparato urinario (infezioni, trigonite postmenopausale) o dello stesso apparato genitale (PID subacuta o cronica, terapie con gonadotropine, sindrome dell'ovaio residuo o presenza di cisti ovariche non trattate ecc.).

DOLORE PELVICO CRONICO

Il dolore pelvico cronico viene considerato di natura psicologica quando si manifesta in assenza di lesioni organiche evidenti; quando è dovuto a disturbi della personalità, o è secondario a violenza o tentativi di violenza e/o ad abuso sessuale; può diventare una vera e propria entità clinica, fino a sfociare nel vaginismo. Pur tuttavia, prima di ipotizzare un'etiologia esclusivamente psicologica, bisogna sempre escludere le cause organiche, che possono essere di varia natura:

- 1) genitale;
- 2) gastro-intestinale;
- 3) urologica;
- 4) neuro-muscolo-scheletrica e vascolare;
- 5) mista (oncologica, radioterapica, chemioterapica, chirurgica, medica, farmacologica, ad esempio da pillola estrogenica).

Cause genitali. Le cause genitali sono rappresentate essenzialmente da:

- 1) *endometriosi* superficiale e profonda interna ed esterna, specialmente di vecchia origine, che si manifesta sotto forma di dispareunia profonda, secondaria a fenomeni aderenziali e a stiramento dei tessuti inestensibili;
- 2) *aderenze*, sia endometriose sia da esiti di processi flogistici pelvi-annessiali: la viscerolisi può risolvere alcune di queste situazioni, ma non sono raccomandate viscerolisi ripetute;
- 3) *annessiti* a decorso torpido o riacutizzato;
- 4) *persistenza di anomala stimolazione follicolare*, nella sindrome dell'ovaio residuo, specialmente quando coesistono aderenze periovariche-periannessiali postchirurgiche o in alcune situazioni di ovaio policistico, anche dopo resezione ovarica;
- 5) *leiomiomi uterini* in fase di crescita o *masse annessiali* benigne o maligne;
- 6) *pregressi interventi* ginecologici od ostetrici, come legatura delle tube, taglio cesareo, resezioni ovariche, isterectomia totale per via vaginale o addominale, intervento di Burch, o esiti di lesioni da sovradistensione delle strutture di supporto pelvico nei parti prolungati, spontanei o operativi.

Cause gastro-intestinali. Le cause gastro-intestinali sono rappresentate da:

- 1) *sindromi ansiogene* (stress e depressione) con somatizzazione gastro-intestinale;
- 2) *colon irritabile, retto-colite ulcerosa, enterocolite, morbo di Chron*, uso di *lassativi*, particolari situazioni *ormonali o alimentari, tumori benigni o maligni, diverticoli* del colon, *colecistopatie*.

Cause urologiche. Le cause urologiche sono rappresentate da:

- 1) *difetti di posizione renale o ureterale* (ptosi, inginocchiamento ecc.);
- 2) *calcolosi dell'uretere (macro e micro)*;
- 3) *fatti infettivi*, come la cistite batterica ed interstiziale;
- 4) *trigonite postmenopausale*;
- 5) *sindrome uretrale* (comprendente diverticoli e altre patologie uretrali);
- 6) *endometriosi vescicale*.

Cause neuro-muscolo-scheletriche e vascolari. Le cause neuro-muscolo-scheletriche e vascolari sono determinate da:

- 1) *neuriti primitive o secondarie* a infezioni virali, traumi, interventi, radiazioni (che possono determinare fibrosi atinica del plesso sacrale, osteoradionecrosi, proctiti, enteriti, coliti);
- 2) *disordini alimentari*, con conseguente eccessivo aumento di peso;
- 3) *terapie farmacologiche*, antibiotiche, ormonali, chemioterapiche, antineoplastiche o antitubercolari come la streptomina o l'isoniazide; la chemioterapia può determinare dolore postchemioterapico, pseudoreumatismo steroideo, polineuropatie, necrosi asettica dell'osso;
- 4) *esiti di fratture* vertebrali, sacrali o coccigee o *patologie vertebrali* (osteoartrosi, artrite, spina bifida, ernia del disco, fibromiositi);
- 5) *lesioni occasionali chirurgiche neurologiche* (dell'ileo inguinale, dell'ileo ipogastrico e dei nervi pelvici profondi);
- 6) *sindrome miofasciale*, caratterizzata da manifestazioni di dolore pelvico in presenza di stimolazioni addominali, vaginali o lombo-sacrali (dolore pelvico riflesso);
- 7) *fattori vascolari*, come le congestioni pelviche, le tromboflebiti recidivanti, le sindromi ostruttive venoso-linfatiche. Di difficile e controversa collocazione è la presenza di *varicocele pelvico*, evidenziato già da Gooch nel 1831 e ripreso successivamente da Taylor nel 1949.

Cause miste. Le cause miste, pur avendo geni multifattoriale, non sono di difficile interpretazione. In questo caso dobbiamo ricordare anche l'origine sistemica del dolore a

rara eziologia, come la *porfiria*, il *LES*, il *linfoma* e l'*anemia falciforme*.

Esistono altre due sindromi di dolore genitale cronico:

- 1) la *sindrome vulvare*, caratterizzata da dolore vulvare cronico, accompagnato da bruciore e senso di fastidio, di origine complessa (farmacologica, batterica, virale, post-coitale, distrofica ecc.), in cui la sintomatologia può essere diffusa anche al perineo;
- 2) la *sindrome della vestibolite vulvare*, caratterizzata da dolore e/o bruciore a sede più profonda della precedente, anch'essa di eziologia eterogenea.

Essendo le cause di queste due sindromi in gran parte sconosciute, il trattamento medico viene diversificato da caso a caso, avvalendosi, per lo più, di anestetici locali e/o cortisonici per uso topico.

Infine, escluse le cause organiche del dolore pelvico cronico, potrebbe essere opportuno esaminare la paziente sotto il profilo psicologico sottoponendola al test *Multiphasic Personality Index* dell'Università del Minnesota. I risultati di questo test hanno rivelato, nel dolore pelvico cronico, un'incidenza della patologia psicosomatica 4 volte superiore al resto della popolazione.

DIAGNOSI

L'approccio diagnostico consiste nella raccolta di un'anamnesi accurata e nell'esecuzione di un attento esame obiettivo generale e ginecologico. Successivamente le pazienti con dolore pelvico acuto dovrebbero eseguire:

- 1) emocromo con formula e VES;
- 2) esame delle urine, con test di gravidanza e urocoltura;
- 3) ecografia addomino-pelvica;
- 4) radiografia addominale ed, eventualmente, TAC;
- 5) culdocentesi e, in caso di dubbio, laparoscopia.

Raramente si può rendere necessaria anche una laparotomia esplorativa.

Le pazienti affette da dolore pelvico cronico dovranno invece essere sottoposte, oltre all'anamnesi (con particolare attenzione a eventuali storie di abusi sessuali) e all'esame obiettivo, anche a tutte quelle indagini paracliniche di pertinenza eziologica del dolore. Verrà data dapprima la precedenza a esami non invasivi ematochimici e urinari (compresi urocoltura, marker – ad es. CA125), ecografici e radiologici (radiografia addominale, clisma opaco, urografia), per passare solo successivamente alla diagnostica invasiva, laparoscopica.

TERAPIA

Dolore acuto

Se la causa è infettiva, si ricorrerà alla somministrazione di antibiotici, a meno che il quadro non abbia una rapida evoluzione verso un quadro di peritonite, per cui si renderà necessario un intervento chirurgico.

Se la causa consiste in un emoperitoneo (segni di anemia acuta e addome acuto) o nella torsione di cisti ovarica o annessiale, è indispensabile l'intervento chirurgico (laparoscopia o laparotomia). In questi casi sono assolutamente controindicati clisteri, purganti, antispastici e antidolorifici (FANS).

Dolore ricorrente e cronico

TERAPIA SINTOMATICA

La terapia sintomatica del dolore ricorrente e cronico è basata sull'impiego di FANS, agopuntura, ansiolitici, antidepressivi (triciclici), anticolinergici-antispastici in caso di cistite interstiziale; anestetici locali nelle neuriti (bupivacaina, carbocaina ecc.), fisioterapia nelle sindromi muscolo-osteo-articolari o nelle neuriti postoperatorie.

TERAPIA EZIOLOGICA

Medica. Antibiotica (eritromicina, doxiciclina ecc.), in caso di annessiti cronicizzate recidivanti; ormoni (estrogeni, progestinici, danazolo o analoghi del GnRH), in caso di endometriosi; vitaminica (ad es., B12), in caso di neuriti pelviche.

Chirurgia. Laparoscopia (lisi di aderenze), neurectomia presacrale, isterectomia.

È da notare che circa il 12% delle isterectomie viene eseguito per il dolore pelvico cronico, mentre il 30% delle pazienti che richiedono trattamenti analgici di altro genere è già stato sottoposto a isterectomia.

BIBLIOGRAFIA

- American Fertility Society. Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis. *Fertil Steril.* 1985; 43: 351-2.
- American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine Classification for Endometriosis. *Fertil Steril.* 1997; 67: 817-21.
- Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 166: 740-5.
- Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC Jr et al. Elevated serum concentration of CA 125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril.* 1986; 45: 630-4.
- Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effects of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2002; 66: 1148-1155.
- Lesley BA. Medical management of endometriosis and infertility. *Fertil Steril.* 2000; 73: 1089-96.

- Lessey BA. Implantation defects in infertile women with endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2002; 995: 265-280.
- Lyons RA., Djahanbakhch O., Saridogan E. et al. Peritoneal fluid, endometriosis and ciliary beat frequency in the human fallopian tube. *Lancet* 2002; 360: 1221-1222.
- Mahutte NG, Arici A. New advances in the understanding of endometriosis related infertility. *J Reprod Immunol* 2002; 55: 73-83.
- Mathur SP. Autoimmunity in endometriosis: relevance to infertility. *Am J Reprod Immunol* 2000; 44: 89-95.
- Nezhat C, Nezhat F. A simplified method of laparoscopic presacral neurectomy for the treatment of central pelvic pain due to endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992; 99: 659-63.
- Pierce SJ, Gavzani MR, Farquharson RG. Long-term use of gonadotropin-releasing hormone analogs and hormone replacement therapy in the management of endometriosis: a randomized trial with a 1-year follow-up. *Fertil Steril.* 2000; 74: 964-8.
- Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R et al. A gonadotropin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999; 106: 672-7.
- Vercellini P, Trespidi L, Colombo A et al. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 1993; 60: 75-9.

Siti Internet

- www.endoassoc.it (Associazione Italiana Endometriosi)
- www.cochranelibrary.com
- www.awog.it (Aggiornamenti web in Ostetricia e Ginecologia)