

ENDOMETRIOSI

L'endometriosi è una patologia ginecologica benigna.

La **definizione di endometriosi**: *è una patologia caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale quindi costituito da ghiandole e stroma endometriali, in sede eterotopica e cioè al di fuori della cavità uterina dove si trova normalmente l'endometrio.*

Il quadro istologico e i focolai di endometriosi sono costituiti quindi da:

- Tubuli ghiandolari
- Circondati da stroma citogeno
- Spesso anche da fibre muscolari lisce

Il meccanismo eziopatogenetico della malattia:

L'endometriosi di fatto rappresenta un utero in miniatura, l'endometrio ectopico risponde alle stimolazioni ormonali allo stesso modo dell'endometrio vero e proprio subendo processi di proliferazione, trasformazione secretiva e quindi necrosi e sfaldamento.

Quindi queste lesioni sanguinano in corrispondenza del flusso mestruale determinando un processo infiammatorio e successivamente una reazione fibrosa.

Non è solo il sanguinamento in sé ma il fatto che questi sanguinamenti ripetuti che avvengono in sede ectopica causano infiammazione che porta a reazione di tipo fibroso.

È una malattia benigna in essenza ma ha un atteggiamento aggressivo nei confronti degli organi pelvici ed extra-pelvici.

È riattivata mensilmente dal flusso mestruale, è estremamente difficile da eradicare e ha andamento cronico, quindi è una malattia benigna istologicamente ma con atteggiamento aggressivo.

I quadri clinici sono altamente variabili infatti possono esserci piccoli lesioni con sintomi sfumati e una modesta compromissione funzionale, oppure un quadro con numerose lesioni anche molto grandi ed estese a tutta la pelvi con significativi danni e disturbi, fino ad arrivare anche a modificare in maniera molto seria la normale anatomia degli organi pelvici ed extra pelvici, non solo l'apparato genitale ma anche intestino, uretere, vescica, retto e addirittura a volte coinvolgendo anche organi molto lontani come diaframma o polmoni.

È una patologia che comporta quasi sempre per la donna

- una severa sintomatologia dolorosa e una complessiva perdita di benessere
- la compromissione degli organi riproduttivi con uno stato di sub-fertilità o di infertilità assoluta
- la compromissione di più organi addominali con i rischi della perdita dello stato di salute fisica e psichica
- un impatto fortemente negativo sulla qualità di vita e con riflessi negativi in ambito di coppia, in ambito familiare e sociale

quindi una patologia benigna con comportamenti che possono essere nei casi più severi molto invalidanti per la donna.

Colpisce prevalentemente le donne in età fertile, con una maggiore frequenza tra i 30 e i 40 anni, è rara prima del menarca, tende a scomparire in menopausa poiché legata al sanguinamento mestruale tipico dell'età fertile.

Come **fattori di rischio** si riconoscono:

- Menarca precoce, cicli brevi e mestruazioni abbondanti
- Nulliparità
- Familiarità
- Contraccettivi intrauterini

Dal punto di vista epidemiologico si calcola che ci siano 150 milioni di donne colpite nel mondo secondo una stima dell'OMS, quindi ha una prevalenza del 10% nelle donne in età riproduttiva,

rappresenta la causa nel 45% delle pazienti con dolore pelvico e ha un grosso legame con l'infertilità infatti il 25 % delle pazienti infertili ha endometriosi.

Dal punto di vista delle **teorie eziopatogenetiche** ne sono state avanzate moltissime:

Teoria dell'impianto: dice che può esserci un passaggio definito reflusso di tessuto endometriale dalla cavità uterina alla cavità addominale attraverso le salpingi, con il successivo impianto ectopico. Quindi il tessuto endometriale passa attraverso nelle tube e si impianta a livello peritoneale. Sampson nel 1927 suggerì che il reflusso tubarico avvenisse durante la mestruazione. Il liquido mestruale è comunemente presente in cavità peritoneale nelle pazienti con tube pervie. Quindi è provato che il sangue mestruale può refluire attraverso le tube fino ad arrivare nella cavità peritoneale.

Teoria della estensione diretta: consiste nella diretta invasione dell'endometrio attraverso la Junction Zone endometrio miometriale dentro la muscolatura uterina. Questo tipo di endometriosi viene definita adenometriosi, ovvero la presenza di tessuto endometriale all'interno della muscolatura della parete uterina. In questo caso ci sono alterazioni dello spessore della Junction Zone e orientamento delle fibre muscolari, alterazione delle contrazioni uterine che porta ad iperperistaltismo, traumatismo uterino e desquamazione endometrio basale, penetrazione delle ghiandole endometriali nel miometrio. Non c'è delimitazione anatomica tra endometrio e miometrio, quindi manca una sottomucosa, le ghiandole dell'endometrio confinano libere e ogni strato anatomico ha modalità funzionali differenti.

Teoria della metaplasia celomatica: consta in una trasformazione delle cellule peritoneali in tessuto endometriale quindi non c'è nessun passaggio ma c'è una metaplasia di cellule peritoneali che si trasformano in tessuto endometriale. I dotti mulleriani e l'ovaio hanno la medesima origine embrionale. Le evidenze di questa teoria sono che l'endometriosi può svilupparsi ovunque nella cavità addominale, nella localizzazione toracica viene interessata per lo più la pleura quindi è difficile pensare ad un passaggio nella pleura ma bisogna pensare a qualcosa che nasce in quella sede attraverso un processo di metaplasia, vi è possibilità di manifestazione nel maschio, l'endometriosi è possibile anche nelle pazienti con sindrome di Rokitansky che non hanno l'utero, quindi non essendoci l'utero l'endometriosi deve avere origine di questo tipo.

Teoria dei residui embrionari: si basa su cellule di origine mulleriana che verrebbero attivate a generare endometrio ectopico, da specifici stimoli. Già da molti anni è stata dimostrata la presenza di endometrio in ovaio macroscopicamente normale e questo spiegherebbe anche la possibilità di endometriosi nel maschio.

Teoria dell'induzione: l'endometrio desquamato produce sostanze che inducono i tessuti peritoneali a trasformarsi in endometrio. Quindi è il sanguinamento dell'endometrio durante la mestruazione che produce sostanze che trasformano il peritoneo.

Fattori genetici sono sostenuti dal fatto che c'è una prevalenza aumentata nelle parenti di primo grado delle pazienti malate

Teoria della metastatizzazione linfatica o ematica: esiste una estesa rete linfatica tra utero, ovaia, tube, pelvi, linfonodi vaginali, rene e ombelico. Le cellule endometriali possono migrare attraverso queste vie. In uno studio di qualche anno fa, dopo linfoadenectomia pelvica, si è visto che in pazienti con endometriosi i linfonodi erano interessati nel 29% dei casi. Oppure ci può essere la metastatizzazione ematica, infatti l'iniezione endovenosa di cellule endometriali può indurre endometriosi polmonare.

Teoria composita, compone tante di queste ipotesi. Ci può essere estensione diretta, ci può essere il passaggio trans tubarico di endometrio ed impianto su peritoneo ed organi peritoneali, ci possono essere metastasi linfatiche e anche metastatizzazione ematica, quindi possono coesistere tante teorie.

Teorie immunitarie: vanno a considerare la presenza di leucociti nel liquido peritoneale che sono aumentati nelle pazienti malate di endometriosi (ritroviamo macrofagi, T helper, natural killer). Questi leucociti producono fattori umorali che sono aumentati nel liquido peritoneale di pazienti malate. C'è un'alterazione del ciclo vitale leucocitario e c'è esaltazione dell'attività chemiotattica dei macrofagi con anche una diminuzione dell'attività delle cellule natural killer. Fattori ambientali, è stata attribuita la diossina un possibile effetto favorente per l'insorgenza di questo quadro.

L'aspetto **macroscopico delle lesioni endometriosiche** è molto variabile, dipendendo da numerosi fattori capaci di influenzare le caratteristiche e la morfologia dei foci endometriosici, dal loro esordio attraverso le varie fasi di evoluzione.

L'endometriosi è una malattia evolutiva e cronica e quindi cambia in continuazione.

Ma com'è questa evoluzione delle lesioni, cosa cambia nel tempo?

Il sanguinamento a cui va incontro il tessuto endometriosico mensilmente inizialmente determina delle escrescenze, delle vescicole emorragiche, spesso sopraelevate e in queste vescicole ci può essere la presenza di emosiderina che è veicolata dai macrofagi all'interno delle lesioni e ne determina un colore talora rosso, marrone o nero.

Quindi la prima fase è il sanguinamento con la presenza di queste vescicole.

Quello che poi ne consegue è la flogosi cronica > La flogosi cronica è un'inflammazione e la conseguente reazione fibrotica, sempre più estesa, inducono processi di atrofia bianca, retrazione a stella del peritoneo o vere e proprie lacune peritoneali con sequestro di tessuto peritoneale di ampiezza variabile.

Le lesioni endometriosiche possono avere una morfologia molto variabile:

- Lesione powder-burn
- Lesione bluastra
- Lesione bianca simile al tessuto cicatriziale
- Lesioni papillari chiare, marone tenue o rosso fiamma che sono generalmente di recente sviluppo e molto sensibile alle fluttuazioni ormonali
- Tasche peritoneali che spesso nascondono impianti endometriosici
- Noduli del setto retto-vaginale che possono giungere ad interessare l'epitelio vaginale
- Endometriomi
- Lesioni aderenziali

Le lesioni nodulari che si caratterizzano per la maggior presenza di tessuto fibroso e stromale, completano il quadro morfologico endometriosico: si sviluppano a carico delle strutture fibromuscolari della pelvi e cioè del setto retto vaginale con estensione anche ai fornici vaginali e alla vagina, dei legamenti utero sacrali e di quelli uteri ovarici.

L'endometriosi ovarica:

la lesione più caratteristica è l'endometrioma ovarico che è una lesione cistica a contenuto liquido denso scuro con diametro non superiore ai 10-12 cm e si associano delle lesioni superficiali classiche o atipiche, sono generalmente presenti aderenze che fissano l'ovaio alle fossette ovariche. Quindi ovaio fisso e non mobile.

La formazione di aderenze peritoneali è un altro tipico aspetto di endometriosi, quindi vi è la formazione di aderenze fra parti anatomiche dello stesso organo o fra organi differenti, queste esprimono la presenza di una patologia di lunga durata e di un elevato grado di invasività ed aggressività, oltre a conseguenze legate all'infertilità della paziente.

Quella più tipica è la cisti color cioccolato, una endometriosi ovarica che contiene un sangue invecchiato quindi l'emosiderina che dà colore tipico alla cisti endometriosica.

Quindi possono esserci localizzazioni in numerose sedi:

- A livello dei legamenti utero sacrali
- Posteriori del legamento largo
- Legamento utero ovarico
- Tube
- Utero (adenomiosi)
- Ovaio
- Cavo del douglas
- Peritoneo pelvico
- Setto retto vaginale
- Vescica, ureteri, reni
- Intestino
- Fornici vaginali
- Genitali esterni

Sintomatologia e localizzazione:

il tessuto endometriosico può svilupparsi in numerose sedi anatomiche > La localizzazione dell'impianto e l'entità della sua estensione, spiegano frequentemente e differenziano la sintomatologia accusata dalla donna.

Tutte le sedi, anche se coinvolte in misura percentualmente differente sono importanti e possono comportare differenti implicazioni cliniche.

I tipici **sintomi** dell'endometriosi sono:

- Dismenorrea, quindi la presenza di mestruazioni dolorose e questa è tipica della localizzazione dell'endometriosi a livello dell'apparato genitale
- La dispareunia, quindi il dolore al rapporto sessuale è invece tipica della presenza di endometriosi a livello dei legamenti utero sacrali, del Douglas o aderenze su queste sedi
- Il dolore ovulatorio è segno di endometriosi a livello di ovaio e salpingi
- Durante la minzione ci può essere dolore e questo è segno di coinvolgimento della vescica o del peritoneo della plica vescicale
- Dolore durante la defecazione, è tipica di un'endometriosi del retto, del Douglas o del setto retto-vaginale
- Dolore pelvico cronico indica invece una compromissione più estesa addomino pelvica

Come si fa la **diagnosi**? Innanzitutto si fa diagnosi differenziale.

Differenziare le flogosi pelviche quindi le infiammazioni pelviche; la presenza di tumefazioni ovariche di altra natura sia maligna che benigna; varicocele pelvico; cistiti e/o trigoniti recidivanti soprattutto quando il sintomo prevalente è a livello della vescica; appendicopatia; aderenze post-chirurgiche; disturbi osteo-muscolari.

Quindi è molto importanti eseguire un'anamnesi accurata per escludere queste patologie, valutare con attenzione il tipo di sintomatologia, eseguire un esame obiettivo e poi eventualmente ulteriori indagini sia strumentali che di laboratorio.

Con l'anamnesi indagare i fattori predisponenti e poi quantificare e tipizzare i sintomi presenti e descritti dalla donna. > indagare la presenza di.

- Dismenorrea quindi dolori mestruali che sono molto tipici
- Ovulazione dolorosa
- Dolore pelvico cronico
- Dispareunia

- Sintomi intestinali come dolore alla defecazione, con la mestruazione dolore alla defecazione o sempre, se c'è tenesmo vescicale alla defecazione, melena, gonfiore, stipsi, diarrea
- Disuria con la mestruazione o sempre
- Menorragie
- Astenia
- Dolore con alcuni movimenti

Per quanto riguarda *l'esame obiettivo* ginecologico importante sapere che:

- Importante eseguirlo prima durante e dopo il flusso mestruale
- L'utero aumenta di volume spesso in retroversione fissa da aderenze
- L'ovaia può essere ingrossata, i fornicati retratti o induriti
- I legamenti utero sacrali possono essere anche questi retratti e molto dolenti durante la visita
- Si possono apprezzare delle tumefazioni a livello del cavo di Douglas
- In alcuni casi si possono vedere focolai bluastri del collo dell'utero e dei fornicati vaginali

Dal punto di vista delle *indagini strumentali e di laboratorio* si fa:

- Ecografia pelvica che può aiutare molto perché identifica il 70% delle lesioni pelviche, non sempre quelle più superficiali o quelle dell'intestino
- C'è poi un marcatore tumorale, il CA-125 che è un marcatore del carcinoma epiteliale dell'ovaio ma può essere alterato anche in presenza di endometriosi, soprattutto quando ci sono cisti ovariche.
- Quando vi è il sospetto di endometriosi a livello intestinale è indicato eseguire un clisma opaco oppure una rettocolonscopia
- Se si suppone la presenza di endometriosi a livello dell'albero urinario si fa ecografia renale e/o urografia
- Cistoscopia
- Risonanza magnetica quando si sospetta una endometriosi molto diffusa o addirittura la TC
- Laparoscopia, permette di fare poi biopsia delle lesioni e di avere la conferma istologica e soprattutto consentire una stadiazione dell'endometriosi ovvero capire quanto è diffusa.

La **stadiazione** si basa su un sistema in cui a seconda della sede e delle caratteristiche della lesione e delle dimensioni viene assegnato un punteggio differente, uno score.

Questo porta poi a definire lo stadio dell'endometriosi:

1. Lo stadio primo è minimo, quando il punteggio complessivo è tra 1 e 5
2. Lo stadio secondo è medio quando lo score arriva tra 6 e 15
3. Lo stadio terzo è moderato quando lo score arriva tra 16 e 40
4. Lo stadio quarto è quello severo quando lo score supera i 40

A volte però lo stadio che ben definisce bene le caratteristiche, correla non in modo ottimale con i sintomi e con la malignità, quindi non ci aiuta a identificare un sospetto di malignità e non correla con l'entità dei sintomi riferiti dalla donna.

Il **trattamento** può essere medico o chirurgico.

>> Il trattamento medico consiste in una terapia con estrogeni quindi la pillola, o un farmaco che si chiama danazolo, gestrinone, medroxyprogesterone acetato, analoghi GnRH che danno una soppressione della soppressione ovarica e quindi questo riduce la sintomatologia e sembra che i farmaci studiati abbiano la stessa efficacia ma effetti collaterali e costi diversi.

Quello che fa il trattamento medico è ritardare le recidive e le rende meno gravi ma le previene solo in parte, nel 40% quindi non è in grado di risolvere perfettamente la malattia.

>> Il trattamento chirurgico invece è mirato a distruggere tutte le lesioni endometriosiche quindi si fa un'escissione, si usa un laser, la coagulazione.

È importante per ripristinare i normali rapporti anatomici che possono essere profondamente alterati ed essere causa di sterilità e di dolore. Quindi può ridurre il dolore pelvico, preservare o ristabilire la fertilità e limitare le recidive.

Per quel che riguarda il trattamento chirurgico l'exeresi chirurgica delle lesioni endometriosiche non è mai molto facile anche nel caso di focolai poco profondi ed estesi.

Negli stadi più avanzati l'exeresi chirurgica delle lesioni endometriosiche può essere altamente complessa e talvolta i suoi rischi superiori ai benefici, l'endometriosi può essere più difficile da curare rispetto anche ad un cancro invasivo dell'ovaio per la cicatrizzazione e reazione fibrotica importante che rende profondamente difficoltosa la chirurgia stessa.

Il principio generale è l'ablazione oncologica della totalità dei focolai di endometriosi e comunque anche qui il tasso di recidive e di re-intervento è molto elevato quindi anche la chirurgia non sempre è completamente risolutiva del quadro di endometriosi, dipende sempre anche dall'entità ed estensione.

Se bisogna vedere quali sono i danni, le implicazioni cliniche, i riflessi sulla salute e sulla qualità di vita della donna:

- Effetto dell'endometriosi può essere molto importante sulla morfologia e funzionalità tubarica ovvero può causare sterilità e questo è legato principalmente al processo di sanguinamento, flogosi e reazione fibrosa.
- La reazione infiammatoria che l'endometriosi causa e la conseguente reazione fibrosa che ne deriva che porta a sterilità attraverso vari meccanismi.

In primo luogo ci può essere il danno tubarico, anche se negli stadi iniziali le tube non sono generalmente interessate però ci può essere un'alterazione dei suoi rapporti con utero e ovaio per alterata lunghezza dei legamenti utero ovarico che può essere coinvolto, quindi anche se la tuba in sé non è coinvolta ci può essere un problema a livello del legamento che altera i rapporti tra tuba e ovaio.

Si possono osservare poi microdiverticoli multipli del lume tubarico prossimale; lesioni della sierosa che infiltrando danneggiano la muscolare con fibrosi e aderenze; dilatazione ampollare quando l'endometriosi va a chiudere le fimbrie quindi quando vi è una conglutinazione fimbriale o una fimosi con meato puntiforme che porta a dilatazione ampollare e un'occlusione tubarica che causa sterilità.

Effetti dell'endometriosi sulla fertilità: l'endometriosi severa causa:

- Tenaci aderenze pelviche e distorsione della anatomia pelvica
- Le tube possono essere danneggiate o chiuse
- Le ovaie spesso contengono cisti di endometriosi definite endometriomi e possono essere aderenti all'utero, all'intestino o alla parete laterale pelvica. Sono spesso fisse e questo influenza il pick up dell'ovocita.

Il danno ovarico può portare ad una riduzione della riserva ovarica e ad una ridotta qualità ovocitaria.

L'endometriosi di primo e secondo grado produce sostanze in grado di alterare, motilità delle fimbrie, la capacitazione spermatica, la qualità e la fecondabilità dell'oocita.

Caratteristiche delle fimbrie: le fimbrie normali sono corte ma libere, fluttuano.

Con laparoscopia si può visualizzare direttamente e in modo ingrandito gli organi genitali, le loro caratteristiche e quindi la laparoscopia è la tecnica più precisa tra le metodiche di diagnostica e per caratterizzare bene la diffusione, lo stadio dell'endometriosi e la compromissione soprattutto a livello tubarico e ovarico anche per capire poi quali possano essere le soluzioni per l'infertilità.

In sintesi quindi possiamo dire che l'endometriosi ha gravi effetti sulla fertilità infatti molte diagnosi di endometriosi possono essere fatte proprio nelle indagini fatte per problemi di sterilità.

Effetti dell'endometriosi sulla anatomia sulle funzioni degli organi pelvici ed extra pelvici in relazione alla localizzazione, ancora una volta il meccanismo è sanguinamento, flogosi e reazione fibrosa.

Si possono avere problemi anche a livello urinario o a livello del retto, del setto retto-vaginale oltre ai problemi di infertilità. A seconda della localizzazione si può avere sintomatologia precisa rispetto alla sede.

In sintesi quindi l'endometriosi determina un sovvertimento totale dell'anatomia degli organi pelvici ed extra pelvici e dei loro rapporti, e il peggioramento delle loro funzioni.

Ovunque si collochi l'endometriosi questa può causare in seguito al sanguinamento, la flogosi, l'infiammazione e la reazione fibrotica e questo porta al peggioramento del funzionamento degli organi coinvolti.

Effetti dell'endometriosi sulla sintomatologia complessiva e sulla qualità della vita della donna. Questa patologia impatta pesantemente sulla vita della donna.

In sintesi possiamo dire che l'endometriosi ha:

- elevata aggressività locale verso tutti gli organi pelvici
- Inefficacia terapeutica e alto tasso di recidive
- Reiterati trattamenti chirurgici e iatrogeni

Questa patologia può portare una severa sintomatologia dolorosa e quindi determinare una perdita del benessere della donna, una severa compromissione degli organi riproduttivi e quindi determinare infertilità, una severa compromissione di più organi e quindi perdita della salute.

Tutto questo impatta negativamente sulla salute, la qualità di vita e le aspettative della donna. È una patologia benigna ma con effetti devastanti, causando perdita di salute e qualità di vita.

>>> Riassumendo la caratterizzazione dell'endometriosi: > è una patologia che comporta quasi sempre nella donna:

- * Una severa sintomatologia dolorosa e una complessiva perdita di benessere
- * La compromissione degli organi riproduttivi con uno stato di subfertilità o di infertilità assoluta
- * La compromissione di più organi addominali con il rischio della perdita dello stato di salute fisica e psichica
- * Un impatto fortemente negativo sulla qualità di vita e con riflessi negativi in ambito di coppia, familiare e sociale

Altro aspetto importante è la possibile **correlazione che esiste tra endometriosi e carcinoma ovarico**, perché effettivamente la presenza di endometriosi può anche essere associata ad una degenerazione maligna e quindi allo sviluppo di un cancro.

Questo peggiora il quadro già drammatico dell'endometriosi, perché aggiungiamo un altro fattore di rischio che è la complicità più grave associata ad endometriosi anche se poco frequente.

Il rischio è statisticamente significativo guardando l'associazione tra endometriosi e lo sviluppo di carcinoma a cellule chiare e del carcinoma endometrioide, e questo è importante perché il carcinoma a cellule chiare è uno dei peggiori carcinomi che si possono avere, non sono disponibili terapie efficaci.

Gli aspetti e le domande che un medico deve affrontare quando una donna ha endometriosi:

- Se un paziente ha endometrioma chiedersi quale è il rischio di sviluppare un carcinoma dell'ovaio e come posso prevenirlo o come identificare chi è più a rischio. A volte quando si esporta un endometrioma si trova quella che si chiama una endometriosi atipica, ovvero si pensava ad un endometrioma benigno ma si intravede l'iniziale trasformazione maligna, senza che ci sia un cancro vero e proprio si inizia a vedere una iniziale trasformazione maligna.

- Quale è il rischio di cancro dell'ovaio? Grossolanamente possiamo dire che c'è almeno 2 volte il rischio di sviluppare un carcinoma ovarico in presenza di endometriosi, anche se sulle casistiche ci sono grosse limitazioni. Questo è un rischio medio, eterogeneo, e sarebbe importante identificare quali pazienti con endometriosi sono a rischio più elevato di sviluppare carcinoma ovarico.
- Quali sono i fattori che possono ridurre il rischio? La terapia ormonale soprattutto quando si usano contraccettivi ormonali combinati, progestinici o lo IUD progestinico, la parità verso la nulliparità o l'infertilità quindi la donna con figli è meno a rischio, la legatura delle tube protegge nei confronti dell'evoluzione maligna, la asportazione dell'ovaio e la eradicazione completa dell'endometriosi. Questi sono tutti fattori favorevoli.

Esempi di donne che sono più a rischio di avere cancro dell'ovaio:

- Donne che non hanno mai usato la pillola contraccettiva, che non hanno parità, che non hanno fatto la legatura della tuba, che hanno endometriosi, non ha storia familiare, ha un rischio di 6,47%
- Donna che non ha mai usato pillola, 1 gravidanza avuta, no legatura della tuba, ha endometriosi, ha storia familiare positiva, ha un rischio di 7,99%