



REGIONE SICILIANA



CONOSCERE E PREVENIRE L'Endometriosi



Collana editoriale a cura di
Ufficio Speciale Comunicazione per la Salute
Dirigente responsabile
dott.ssa Daniela Segreto

Quali sono le principali cause della malattia?

L'endometriosi è causata dalla crescita di tessuto endometriale al di fuori della cavità uterina. Tale tessuto, secondo la teoria di Sampson, refluisce dalle tube, per motivi ancora sconosciuti si impianta e, sotto lo stimolo degli ormoni sessuali, mensilmente "mestrua" causando delle raccolte ematiche nelle diverse sedi dove l'endometrio eterotopico è localizzato. Tali raccolte causano intensa reazione infiammatoria e attraverso la complicità di un sistema immunitario non perfettamente funzionante, sviluppano lesioni intensamente vascolarizzate ed innervate che sono la prima causa del dolore. La reazione fibrosa che ne consegue è invece l'origine delle aderenze tra i tessuti sede delle raccolte ematiche e delle lesioni. Tali aderenze sono una delle cause della sterilità associata a distorsione delle strutture anatomiche della pelvi. Altre teorie eziopatogenetiche prevedono che le isole di tessuto endometrioso si formino per metaplasia mulleriana o da residui celomatici sotto lo stimolo di agenti esterni e chiaramente sempre sotto l'influenza degli ormoni sessuali. Indubbiamente un ruolo importante è giocato dalla genetica, come dimostrato da diversi studi che hanno progressivamente dimostrato come multipli geni siano coinvolti nel complesso meccanismo di sviluppo e mantenimento della malattia. In atto si può concludere che la patogenesi dell'endometriosi sia poligenica e multifattoriale ma sono necessari ulteriori e più approfonditi studi per comprendere meglio gli esatti meccanismi attraverso i quali si sviluppa e persiste questa enigmatica malattia.

Forme cliniche

Le lesioni endometriosiche possono coinvolgere il peritoneo, le ovaie e il retroperitoneo (endometriosi infiltrante profonda). Queste tre forme della malattia possono coesistere nella stessa paziente e contribuire in vario modo nei sintomi correlati.

L'endometriosi peritoneale può essere caratterizzata da lesioni di vario tipo (rosse, bianche, scure) e possono avere una morfologia tipica o atipica. Ricoprono il peritoneo pelvico con localizzazioni che prediligono il compartimento pelvico posteriore, ma possono essere presenti anche in tutto l'addome compresi gli spazi sottodiaframmatici. Tali lesioni se sono superficiali prendono il nome di impianti, se sono profondi prendono il nome di noduli, ma possono essere presenti anche come piccole cavità che prendono il nome di "peritoneal pseudo pocket". Queste lesioni sono le massime responsabili delle aderenze tra gli organi pelvici e addominali e provocano la distorsione anatomica tipica della malattia.

L'endometriosi ovarica può essere superficiale con la presenza di impianti sulla superficie della corticale o profonda con la costituzione di cisti che prendono il nome di endometriomi. L'endometrioma nasce dall'invaginazione della corticale con il successivo sviluppo di una capsula costituita da tessuto endometriotico che produce il tipico liquido color "cioccolato" che ha dato il nome a questo tipo di neoformazioni ovariche (cisti cioccolato). Il liquido cistico, la parete dell'endometrioma e il tessuto circostante sono ricchi di sostanze altamente reattive che producono stress ossidativo e deteriorano il parenchima ovarico circostante. Questo spiega perché gli ovociti contenuti nei follicoli adiacenti agli endometriomi sono di qualità peggiore rispetto agli ovociti di follicoli più lontani o di follicoli appartenenti ad ovaie sane. Questo spiega perché la presenza degli endometriomi peggiora la riserva ovarica di una paziente soprattutto se sono bilaterali. Il problema inoltre è che anche la chirurgia per la loro rimozione, seppur eseguita con tecniche poco invasive, rischia di depauperare la riserva ovarica residua, talvolta in maniera anche peggiore rispetto alla situazione pre intervento.

L'endometriosi infiltrante profonda è quella che si approfonda per più di 5 mm sotto il peritoneo (Koninks) o quella che infiltra organi vitali (Vercellini) come intestino, ureteri, vescica, nervi. Questa forma di malattia è quella che correla di più con il dolore pelvico cronico ciclico, espone la donna ai rischi di maggiore entità relativamente alle strutture anatomiche coinvolte ed è quella il cui management richiede il massimo sforzo organizzativo sia in termini diagnostici, che terapeutici, che assistenziali soprattutto nelle complesse tematiche del follow up, della gestione delle complicanze e del trattamento a lungo termine.

Un cenno a parte merita l'adenomiosi, costituita dalla presenza di tessuto endometriale nel contesto del miometrio. Se ne riconosce una forma cistica, una forma focale e una forma diffusa sempre nel contesto della parete miometrale che, in questo caso risulta ispessita e disomogenea. Questa forma, piuttosto frequente della malattia si associa a dolore intenso e a menorragie e spesso risulta di difficile diagnosi.



Diagnosi

La diagnosi di endometriosi si basa sulla raccolta di una scrupolosa, metodica e attenta raccolta della storia clinica in cui la ciclicità dei sintomi e la loro descrizione guidano il clinico verso localizzazione anatomica delle lesioni. La valutazione del dolore dovrebbe essere effettuata utilizzando una scala con cui confrontare le valutazioni successive (VAS). I sintomi più tipici sono la dismenorrea, la dispareunia profonda e la dischezia. Esistono poi molti altri sintomi associati all' "Endometriosis associated pain syndrome".

Il passo successivo è costituito dall'esame obiettivo ginecologico che può, da solo, fornire importantissime informazioni soprattutto sulle localizzazioni a carico del retroperitoneo. La visita eseguita durante il flusso mestruale aumenta la sensibilità nell'evidenziare le lesioni di entità minore.

Dopo la visita è necessario eseguire l'ecografia attraverso la quale si è in grado di evidenziare, descrivere e misurare lesioni endometriosiche a carico di tutti gli organi contenuti nella pelvi, sia peritoneali che retroperitoneali. L'indagine ecografica inoltre, essendo effettuata in real time, consente di valutare in maniera dinamica alcuni segni importanti come lo sliding (capacità dei tessuti di scivolare tra loro) che lascia intravedere la presenza di aderenze o come la capacità di evocare dolore in alcuni punti attraverso la pressione della sonda individuando così anche la presenza delle lesioni più piccole ma clinicamente significative. Nel caso in cui si sospettano localizzazioni nell'alto addome o in ambiti retroperitoneali difficili da studiare può essere utile il ricorso alla RMN. Nel caso delle localizzazioni intestinali le indagini diagnostiche possono essere completate da un clisma TC o da una Entero RMN (meno frequente oggi il ricorso al Clisma opaco). In alcune Scuole si ricorre all'uso dell'Ecoendoscopia per valutare il grado di infiltrazione, da parte dell'endometriosi, della parete intestinale.

Nel caso in cui la diagnostica per immagini ha evidenziato la presenza di formazioni cistiche è opportuno eseguire il dosaggio dei markers ovarici avendo cura effettuare il prelievo lontano dal flusso mestruale. Il CA125 è il marker che correla maggiormente con la presenza della malattia, seppure in questi casi esso non ha nessun significato di malignità. Il suo dosaggio può essere utile nella diagnosi differenziale tra una cisti ovarica maligna e un endometrioma mentre non è più raccomandato il suo dosaggio seriato al fine di effettuare un monitoraggio clinico della malattia. Non deve essere utilizzato il Ca 125 per fare la diagnosi precoce dell'endometriosi.

La diagnosi di endometriosi può essere fatta clinicamente e con tale diagnosi "empirica" si è autorizzati a intraprendere una terapia medica. Diverse linee guida hanno sottolineato che non è necessaria la diagnosi chirurgica di endometriosi con conseguente conferma istologica prima di iniziare un trattamento medico. L'approccio laparoscopico va pertanto riservato a quelle pazienti per le quali si ha un sospetto di "malignancy" o per quelle nelle quali si è scelto un approccio chirurgico.

Le classificazioni

L'endometriosi può essere classificata attraverso vari sistemi: il più utilizzato è lo score dell'American Fertility Sterility Society rivisto nel 1985 (AFSr). Questa classificazione è utile nel classificare le pazienti in 4 stadi e funziona meglio dal punto di vista riproduttivo mentre ha poca correlazione con il dolore e non tiene per nulla in considerazione l'endometriosi profonda. L'ENZIAN score tiene in considerazione prevalentemente l'endometriosi profonda ma è una classificazione molto complessa. L' Endometriosis Fertility Index è uno score che dopo chirurgia consente di programmare il percorso riproduttivo della paziente mentre stanno sorgendo in maniera sempre più completa e sistematica dei sistemi classificativi ecografici.



Terapia

L'endometriosi dovrebbe essere considerata come una malattia cronica che richiede un piano di gestione per tutta la vita, con l'obiettivo di promuovere l'uso del trattamento medico e di evitare procedure chirurgiche ripetute (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. FertilSteril. 2008;90 (Suppl 5):S260–S269). La terapia chirurgica va riservata ai casi di dolore resistente alla terapia medica, quando è necessaria una conferma istologica, quando si vuole ripristinare la fertilità, quando vi è un coinvolgimento di strutture vitali con compromissione funzionale. In associazione alla terapia medica e alla terapia chirurgica si fa ricorso alla medicina della riproduzione per migliorare l'outcome riproduttivo delle pazienti affette.

La terapia medica

La terapia medica dell'endometriosi deve essere orientata alla gestione del dolore pelvico cronico a lungo termine, al miglioramento della qualità di vita, alla riduzione delle recidive dopo intervento e, ove possibile, alla preservazione della fertilità. Le linee guida NICE 2017 raccomandano ai clinici di spiegare alle donne affette che “la terapia ormonale può ridurre il dolore e non ha effetti negativi sulla fertilità futura”. Raccomandano quindi di “offrire i trattamenti ormonali (estroprogestinici o progestinici) alle donne con endometriosi sospetta, confermata o recidivante”.

Le terapie ormonali agiscono attraverso l'azione soppressiva sull'attività ovarica con la conseguente riduzione dello stimolo ormonale ciclico a livello dei focolai di endometrio ectopico e sono rappresentate da estroprogestinici, progestinici, danazolo e analoghi del GnRH, anche se, nei trattamenti a lungo termine, le prime due classi di farmaci sono quelle che vengono maggiormente utilizzate per il rapporto tra effetti sul metabolismo e vantaggi terapeutici.

La scelta tra estroprogestinici e progestinici è basata su diversi fattori: Età, Stadiazione della malattia, Desiderio riproduttivo, Sintomi, Patologie correlate, Via di somministrazione, Controindicazioni, Orientamento personale, Dati della letteratura.

Le linee guida ESHRE raccomandano i Progestinici con livello di evidenza A per trattare il dolore da endometriosi e gli estroprogestinici con livello di evidenza B.

Il Dienogest alla dose di 2 mg die si è dimostrato efficace quanto gli analoghi del Gn RH nel trattare il dolore da endometriosi ma con minori effetti avversi e la sua somministrazione nel lungo periodo ha consentito la gestione in sicurezza del dolore pelvico nella paziente giovane non immediatamente desiderosa di prole.





La terapia chirurgica

La terapia chirurgica dell'endometriosi dovrebbe essere effettuata per via laparoscopica e in centri di riferimento anche nei casi apparentemente più semplici. È importante infatti un adeguato work up preoperatorio che eviti di sottostimare alcuni aspetti meno evidenti della patologia e un'expertise chirurgica adeguata alle varie forme della patologia che in alcuni casi comporta l'esecuzione di interventi chirurgici molto complessi e che richiedono equipe multidisciplinari.

L'indicazione alla chirurgia laparoscopica per la sola diagnosi è definitivamente cessata.

L'indicazione chirurgica alle donne con endometriosi che hanno dolore può essere riassunta in:

- Pazienti che non possono o vogliono assumere terapie ormonali;
- Pazienti infertili con dolore;
- Eventi acuti;
- Endometriosi profonda infiltrante complicata;
- Durante il management chirurgico di patologie concomitanti.

L'indicazione chirurgica alle donne con endometriosi con infertilità può essere riassunta in:

- Pazienti con idrosalpinge prima di un IVF;
- Management di endometrioma in determinate circostanze;
- Paziente che rifiuta la PMA e chiede la chirurgia come alternativa.

La PMA

Le tecniche di PMA sono di notevole ausilio nel risolvere le problematiche di sterilità di una Coppia in cui il partner femminile è affetto da endometriosi. Diverse metanalisi hanno dimostrato che la presenza di endometriosi determina un peggioramento dei tassi di successo e l'eventuale presenza di adenomiosi è un fattore che sicuramente diminuisce in maniera significativa i tassi di impianto.

Diverse linee guida raccomandano un'attesa di circa un anno, dopo un intervento chirurgico per infertilità in caso di endometriosi, prima di tentare una PMA, in quanto si ritiene che nei primi 12 mesi dopo l'intervento vi siano le migliori probabilità di concepimento spontaneo se il partner risultasse sano. Il management degli endometriomi prima di un IVF va personalizzato e generalmente si preferisce non ricorrere alla chirurgia quando le dimensioni sono al di sotto dei 4 cm.

Il follow up

Il follow up è l'aspetto più delicato del management della paziente con endometriosi. Nei centri di riferimento la presa in carico della Paziente viene condivisa tra ginecologo, psicologo, infermiera / ostetrica specializzata, terapeuta del dolore e le varie figure necessarie alle varie situazioni cliniche. Il follow up deve prevedere il mantenimento di un'adeguata qualità di vita, l'adeguata programmazione del percorso riproduttivo, la gestione delle complicanze, la presa in carico dei risvolti psicologici e sociali.





L'endometriosi in Sicilia

La Regione Sicilia con la legge del 28 Dicembre 2019 n. 27 "Disposizioni per la tutela e il sostegno delle donne affette da endometriosi" ha introdotto un quadro normativo che ha il fine ultimo di migliorare, in un ambito assistenziale di tale complessità, la qualità dell'offerta di salute sotto l'aspetto clinico e sociale . La legge istituisce, inoltre, presso l'Assessorato Regionale della Salute un Osservatorio Regionale e un Registro Regionale con il compito strategico di monitorare gli aspetti fondamentali della malattia al fine di aumentare le conoscenze e i livelli di assistenza.

Sono individuati a Palermo e a Catania i due Centri di Riferimento per la diagnosi e il trattamento della malattia presso le UOC di Ginecologia e Ostetricia dell'ARNAS Ospedale Civico e dell'ARNAS Garibaldi.



Cosa è l'endometriosi?

È una malattia di notevole e crescente interesse clinico, scientifico e sociale con un'incidenza stimata tra il 10 ed il 12% delle donne in periodo fertile. E' caratterizzata, dal punto di vista clinico, prevalentemente, da dolore pelvico cronico e sterilità. Se non curata precocemente e con efficacia può diventare invalidante e provocare importanti ricadute sia dal punto di vista fisico che psicologico, affettivo e relazionale. Si stima che 14 milioni di Donne in Europa ne siano affette e che il tempo medio della diagnosi sia intorno a 8 anni. Il 47% delle donne affette incontra almeno 5 medici diversi prima di ricevere una diagnosi corretta e questa latenza comporta un peggioramento dei sintomi nel 71% dei casi ed un trattamento chirurgico più drastico nel 51% dei casi. Inoltre il ritardo è maggiore nelle fasce di età più giovane con ovvie ricadute sociali. Nel Regno Unito uno studio ha dimostrato che il 53% delle donne affette ha perso o si è ritirata dal posto di lavoro a causa dei sintomi della malattia, il 33% ha ridotto le proprie ore di lavoro, il 27% ha cambiato lavoro e la perdita media durante i sintomi è stata circa di 45 giorni di lavoro per anno. In Italia si stima, applicando per analogia i dati del Censis Bureau degli Stati Uniti, che siano circo 3 milioni le donne affette da Endometriosi. Non è chiaro se realmente l'incidenza di questa malattia sia in aumento, come clinicamente sembra chiaramente trasparire, ma diverse evidenze scientifiche correlano la diffusione della patologia ad alcuni inquinanti ambientali in maniera abbastanza convincente.



Ha redatto la presente brochure: dott. **Antonio Maiorana**
Dirigente medico U.O.C. Ginecologia A.R.N.A.S. P.O. Civico
Di Cristina Benfratellidi Palermo.