

La cicogna non arriva, e spesso ho dolori al basso addome... e se fosse endometriosi?

L'endometriosi viene definita come la presenza di tessuto simil-endometriale funzionale (epitelio, ghiandole e stroma) al di fuori della cavità uterina. Le cellule che compongono i focolai endometriosi, infatti, sono estremamente simili a quelle che compongono l'endometrio (la mucosa che riveste la superficie interna dell'utero) dal punto di vista strutturale e funzionale: il tessuto endometrioso si trova perciò in sede "ectopica" (dove normalmente non dovrebbe essere), ma risponde agli stimoli ormonali ciclici femminili esattamente come farebbe l'endometrio. Lo stimolo ormonale di natura estrogenica stimola la proliferazione delle cellule endometriose e, conseguentemente, determina la sintomatologia clinica [1].

Sebbene la causa dell'endometriosi non sia a tutt'oggi chiaramente definita, sono state sviluppate diverse ipotesi: secondo alcuni autori, le cellule endometriali sfaldate durante la mestruazione arriverebbero in cavità peritoneale attraverso le tube di Falloppio, mediante un processo definito "mestruazione retrograda", e si impianterebbero; altre teorie ipotizzano che le cellule endometriose derivino da cellule staminali dislocate in sede ectopica durante il processo di organogenesi in fase embrionale, le quali rimarrebbero quiescenti durante la fase pre-puberale e si riattiverebbero durante la fase fertile della vita, in seguito agli stimoli ormonali [2]. A prescindere dalla modalità con la quale le cellule endometriose arrivano e si impiantano in cavità pelvica, queste ultime in condizioni fisiologiche dovrebbero venire attaccate ed eliminate dal sistema immunitario (linfociti T, cellule Natural Killer e macrofagi) della paziente: nelle pazienti affette da endometriosi è stato osservato in numerosi studi che questo "controllo immunitario" a livello peritoneale appare limitato, per cui le cellule endometriose "evadono la sorveglianza" da parte del sistema immunitario e si impiantano e proliferano in cavità pelvica [3]. Appare chiaro perciò che la genesi della patologia sia riconducibile a diversi aspetti, non mutuamente esclusivi, di natura genetica, epigenetica ed immunologica.

L'endometriosi si caratterizza come una patologia dell'età riproduttiva: secondo le ultime linee guida dell'European Society of Human Reproduction and Embryology, la patologia colpisce circa una donna su dieci, ed è associata all'infertilità in circa il 50% dei casi [4]. Le sedi dove si sviluppano più frequentemente le lesioni endometriose sono le ovaie, il peritoneo che riveste la cavità pelvica, il cavo di Douglas ed il setto-retto-vaginale ed i legamenti dell'utero; in una percentuale minore di casi viene interessato l'intestino e/o l'apparato urinario (soprattutto vescica ed ureteri); in casi estremamente rari la patologia può interessare sedi molto lontane dalla cavità pelvica, quali gli organi toracici o l'encefalo.

La sintomatologia è riconducibile principalmente al dolore pelvico acuto (usualmente in concomitanza della fase mestruale) e cronico, dispareunia (dolore durante i rapporti), sterilità/infertilità, sanguinamenti intermestruali. A questi si possono aggiungere alcuni sintomi specifici, quali dolore alla defecazione e sanguinamento rettale (in caso di interessamento intestinale) o ematuria (in caso di interessamento uretero-vescicale). Chiaramente la sintomatologia può presentare notevoli ripercussioni invalidanti sulla vita della paziente: basti solo pensare all'impatto che il dolore pelvico cronico può avere sul lavoro della donna o, parimenti, la presenza di dispareunia e l'infertilità sul rapporto di coppia [5]. Per questo motivo è assolutamente fondamentale avere un approccio multidisciplinare alla paziente, con professionisti di diverse discipline, possibilmente in centri di riferimento per il management della patologia [6].

Usualmente l'endometriosi viene classificata in 4 stadi secondo il "revised American Fertility Society score", a seconda della gravità della patologia [7]. È importantissimo sottolineare, però, che non sempre lo stadio di malattia è correlato alla gravità della sintomatologia: anche pazienti al I-II stadio possono presentare elevati livelli di dolore pelvico o essere infertili. Dal punto di vista prettamente clinico, si distinguono tre tipi principali di lesioni endometriose: lesioni peritoneali superficiali, endometriomi (cisti endometriose) ovarici ed endometriosi profonda infiltrante ("Deep Infiltrating Endometriosis"). Quest'ultimo tipo è quello più difficile da trattare dal punto

vista chirurgico e farmacologico, e che può comportare esiti invalidanti [8].

Il sospetto diagnostico per endometriosi viene posto innanzitutto sulla base di un'accurata raccolta della storia clinica della paziente e della visita ginecologica (o rettale, in caso di paziente virgo), a cui segue usualmente il supporto ecografico, utile nella diagnosi di endometriomi e di focolai di endometriosi profonda infiltranti [9]; in casi selezionati si potranno utilizzare anche altre metodiche, quali la Risonanza Magnetica Nucleare o la cistoscopia per escludere la presenza di cistite interstiziale, che spesso si associa ad endometriosi. Sebbene ci sia anche la possibilità di utilizzare marcatori sierologici come il CA-125, le ultime linee guida dell'European Society of Human Reproduction and Embryology raccomandano di escluderli data la loro bassissima sensibilità e specificità (non è raro infatti avere valori di CA-125 nel range di normalità anche in caso di diagnosi accertata!) [4]. Una volta posto il sospetto diagnostico, il "gold standard" per la diagnosi è rappresentato dalla laparoscopia, cui deve seguire necessariamente conferma istologica dei campioni prelevati dai focolai visualizzati.

La terapia medica si avvale dell'utilizzo di diversi preparati ad azione ormonale [10], quali i progestinici o gli estroprogestinici in regime continuativo (senza interruzione, al fine di evitare il sanguinamento pseudo-mestruale), somministrabili per via orale, vaginale, intrauterina (intrauterine device – IUD, cosiddetta "spirale"), transdermica o ancora mediante impianti sottocutanei. Qualora queste terapie dovessero risultare non sufficienti, c'è la possibilità di prescrivere gli analoghi del Gonadotropin-releasing hormone (GnRH), da riservare esclusivamente per brevi periodi di tempo (massimo 6 mesi), possibilmente con l'utilizzo contemporaneo di un estroprogestinico (cosiddetta "add-back therapy") ed escludendo le pazienti adolescenti, considerando i deleteri effetti di questo farmaco sulla massa ossea.

La terapia chirurgia attualmente è principalmente laparoscopica [11], per il ridotto rischio di emorragia nel corso dell'intervento, la minore incidenza di aderenze post-operatorie, la riduzione della degenza e della convalescenza, il minimo danno estetico. Una delle nuove prospettive della chirurgia mini-invasiva è rappresentata altresì dalla chirurgia robotica. Qualunque sia la tecnica chirurgica utilizzata, è fondamentale l'eradicazione di tutto il tessuto patologico, l'elettrocoagulazione dei focolai peritoneali, e, per quanto possibile, il ripristino della normale anatomia e la preservazione del parenchima ovarico indenne. In ogni caso, chirurgia per endometriosi dovrebbe essere riservata a centri di riferimento [6], specialmente nel caso di endometriosi profonda infiltrante.

*Dott. Antonio Simone **Laganà**, M.D. Ph.D.*

Unità Operativa di Ginecologia ed Ostetricia

Centro di Eccellenza per la Chirurgia Mini-Invasiva Ginecologica

Ospedale "Filippo Del Ponte" – Piazza Biroldi 1, 21100, Varese

Università degli Studi dell'Insubria

Tel: 329/6279579

Email: antoniosimone.lagana@uninsubria.it

Riferimenti bibliografici:

- Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. N Engl J Med. 2020;382(13): 1244-1256.
- Laganà AS, Vitale SG, Salmeri FM, Triolo O, Ban Frangež H, Vrtačnik-Bokal E, Stojanovska L, Apostolopoulos V, Granese R, Sofo V. Unus pro omnibus, omnes pro uno: A novel, evidence-based, unifying theory for the pathogenesis of endometriosis. Med Hypotheses. 2017;103:10-20.
- Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, Martin DC. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. Int J Mol Sci.

2019;20(22):5615.

- Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400-12.
- Vitale SG, La Rosa VL, Rapisarda AMC, Laganà AS. Impact of endometriosis on quality of life and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2017;38(4):317-319.
- Laganà AS, La Rosa VL. Multidisciplinary management of endometriosis: current strategies and future challenges. *Minerva Med.* 2020;111(1):18-20.
- Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS, Bush D, Kiesel L, Tamimi R, Sharpe-Timms KL, Rombauts L, Giudice LC; World Endometriosis Society Sao Paulo Consortium. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017;32(2):315-324.
- Raffaelli R, Garzon S, Baggio S, Genna M, Pomini P, Laganà AS, Ghezzi F, Franchi M. Mesenteric vascular and nerve sparing surgery in laparoscopic segmental intestinal resection for deep infiltrating endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;231:214-219.
- Noventa M, Scioscia M, Schincariol M, et al. Imaging Modalities for Diagnosis of Deep Pelvic Endometriosis: Comparison between Trans-Vaginal Sonography, Rectal Endoscopy Sonography and Magnetic Resonance Imaging. A Head-to-Head Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2019;9(4):225.
- Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(5):261-75.
- Laganà AS, Vitale SG, Trovato MA, Palmara VI, Rapisarda AM, Granese R, Sturlese E, De Dominicis R, Alecci S, Padula F, Chiofalo B, Grasso R, Cignini P, D'Amico P, Triolo O. Full-Thickness Excision versus Shaving by Laparoscopy for Intestinal Deep Infiltrating Endometriosis: Rationale and Potential Treatment Options. *Biomed Res Int.* 2016;2016:3617179.