

## ENDOMETRIOSI

L'Endometriosi è una malattia che fino a 30-40anni fa era poco pronunciata..ora è una delle malattie che più sta aumentando di numero,con tutte le sue complicanze e problematiche e con tutte le sue molteplici varietà di sintomi...

Ha questa frequenza: 8-10% nelle donne in età riproduttiva

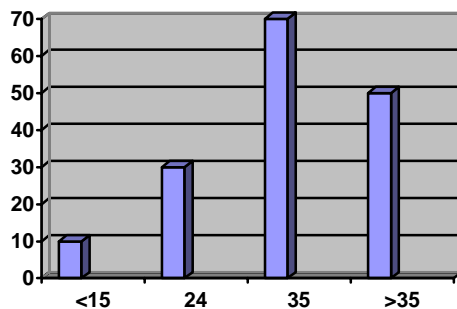
Quindi è: -patologia in notevole aumento

-eziologia multifattoriale

-può comportare riduzione della fertilità(dà danni permanenti che inficiano la fertilità questo è uno degli aspetti principali dell'EM)

Non esiste in epoca adolescenziale(se non in maniera occasionale,quindi rarissima)e scompare in menopausa...Ma questi sono tutti elementi che ci fanno pensare che l'EM ha una genesi ENDOCRINO DIPENDENTE!!!!!(in particolare estrogeno dipendente...perché manca prima del menarca e scompare in menopausa cioè in epoche dove non ho picchi di estrogeni)

Queste sono le colonne di incidenza d'età:



Quindi il picco massimo è sui 35 anni e poi tende a diminuire..

Questa cosa è molto importante sia per quanto riguarda le problematiche connesse che per l'aspetto terapeutico che dopo vedremo..

**Definiamo l'EM come:" La presenza di tessuto ceh normalmente riverste la cavità uterina(cioè tessuto endometriale)in sede ectopica,con caratteristiche stremali,epiteliali,ghiandolari e funzionali simili all'endometrio Eutopico"**

Cioè ha caratteristiche simili alle cell normalmente presenti in utero anche se non sono cell che vivono all'interno di esso..in pratica è simile ad una METASTASI!!!!quindi queste cell hanno questa caratteristica di essere site in un luogo diverso da quello dove dovrebbero embriologicamente essere.

Distinguiamo:

1. **ENDOMETRIOSI ESTERNA(ENTRAUTERINA)**che a sua volta è distinguibile in:

- Intrapelvica
- Entrapelvica

L'**intrapelvica** può essere a sua volta Intraperitoneale(1. ovario-80%dei casi è singolo,nel 50% è bilaterale- 2.tube 3. leg.uterini 4.peritoneo pelvico) o extraperitoneale(1. vaginale, 2.vescicale(es quando trovo Hb nelle urine di un paziente asintomatico), 3. retto-sigma(fino ad occluderlo).

L'**extrapelvica** può interessare polmone,cute,nervo ischiatico,pancreas,appendice..etc cioè è ubiquitaria

2. **ENDOMETRIOSI INTERNA(ADENOMIOSI)**:si viene a sviluppare all'interno di un tessuto anch'esso anomalo che è il miometrio

L'EM ha quindi una molteplicità di aspetti!

**EPIDEMIOLOGIA:**

10-17%di donne in età fertile(max incidenza 30-40anni)

In Italia coinvolge il20-90%delle donne con dolore pelvico e/o infertilità

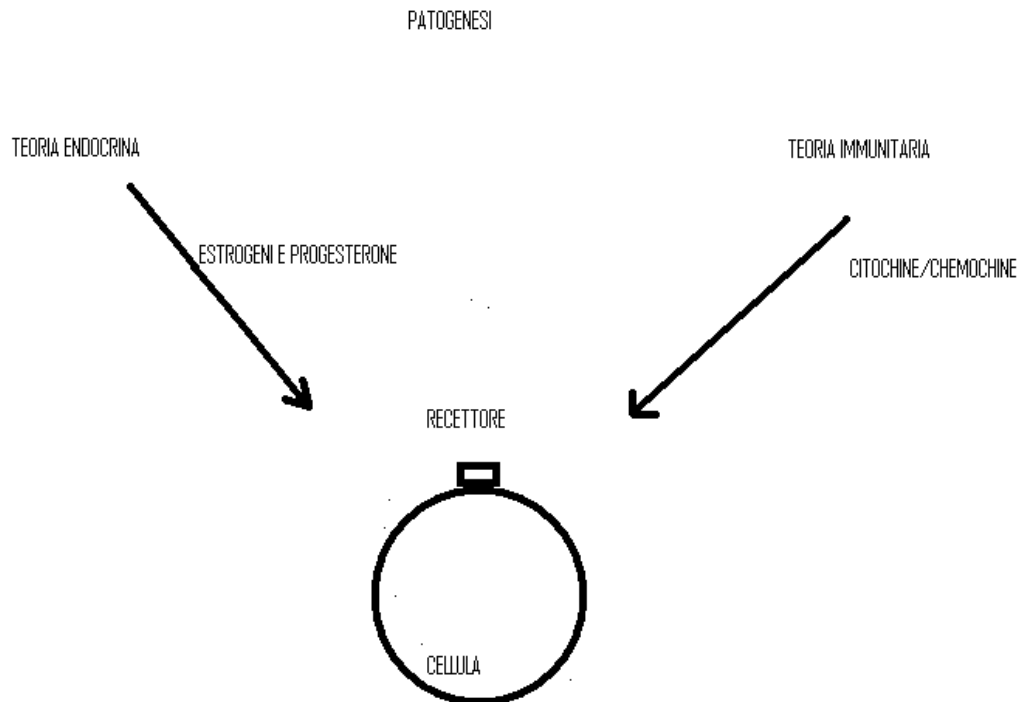
In USA il 50%delle donne con dolore pelvico affette da endometriosi ha sottovalutato il sintomo e il 21% dei medici ha affermato che non ne erano affette con un tempo medio per la diagnosi di9,3 anni..

**ETIOPATOGENESI**:ci sono diverse teorie:

- **Reflusso tubarico**(tutte le donne ce l'hanno durante la mestruazione..si ha cioè il passaggio di sangue ricco di cell sfaldate attraverso le tube in cavità addominale...però se tutte le donne più o meno possono averlo ma non tutte hanno EM è evidente che subentrano altri fattori,perché vuol dire che non tutte le cell che arrivano in addome si impiantano..
- **Metaplasma dell'epitelio celomatico**(per esempio trovo EM a livello polmonare.. posso pensare a metaplasma cioè ad un residuo embrionale che sotto stimoli diversi può trasformarsi in EM)
- **Disseminazione chirurgica**(soprattutto nel taglio cesareo..potrei avere la diffusione delle cell della decidua...visto che i tagli cesarei sono in aumento anche per questo potrebbe essere in aumento l'EM)
- **Diffusione emato-linfatica**(attraverso un vaso uterino..soprattutto se aiutato da condizioni neoangiogeniche ed embrionali)

Quini le due teorie dal punto di vista eziopatogenico riconoscono due momenti:

1. endocrinologico
2. immunologico



Le citochine e le chemochine servono affinché la cellula sopravviva sennò viene uccisa dalle cell NK per esempio...affinchè estrogeni e progesterone interagiscano con la cell serve il recettore per essi sulla cell stessa.....e in effetti visto che abbiamo detto che questa cell, che è quella dell'endometriosi, ha le stesse caratteristiche della cellula normale prelevata dall'utero allora se ciò è vero avrà anch'essa sulla superficie un recettore....

Quindi, da ciò deduciamo che:

**PATOGENESI:**

La teoria endocrina è supportata da queste considerazioni:

- **Non si ha EM prima del menarca e dopo la menopausa**(o meno in quest'ultima non compare ex novo ma può comparire in donna che ha già EM e a cui do per es terapia ormonale sostitutiva per curare i sintomi della menopausa...e avrò quindi manifestazioni dell'EM)
- **Le cell endometriali ectopiche sono ormonoregolate come le cell endometriali eutopiche**
- **L'aspetto terapeutico più importante di tutti è la gravidanza:**L'EM MIGLIORA IN GRAVIDANZA!!!!(per 9 mesi avrò estrogeni e progesterone elevati.. quindi forte stimolo regolare, continuo e costante sul recettore e quindi down regulation-per blocco ormonale del rec-)
- **I trattamenti ormonali sono i più efficaci!**(unica terapia medica usata)

### CURIOSITÀ: ENDOCRINE DISRIPTOR ed EM

Esistono sostanze esogene che alterano le funzioni del sistema endocrino e di conseguenza provocano effetti avversi sulla salute dei pazienti sani..attraverso studi scientifici si è visto che esistono:

1. maggiori livelli plasmatici di **DEMP** in pazienti con EM( la Demp è una sostanza usata per rendere la plastica morbida...però questa sostanza riesce anche a legarsi ai recettori estrogenici...se consideriamo che i bambini mordono gli oggetti di plastica per la dentizione questo non avrà particolare significato...però ci sono anche cateteri e tubi oro-tracheali(??!)etc in plastica morbida!!
2. maggiori livelli plasmatici di **BISFENOLO A e B** in pazienti con EM(lo trovo nelle bottiglie di plastica e ancor più nelle resine per le otturazioni dentali)

Questo chiaramente non vuol dire che non uso più la plastica o non curo più i denti,ma l'inquinamento ambientale e alcune sostanze aumentano la risp recettoriale e danno problemi,anche in termini per esempio di pubertà precoce!!(es la DI OSSINA è una sostanza che ha un effetto estrogeno simile,cioè mima gli estrogeni in carenza di essi)..ancora bisogna considerare che i casi di infertilità maschile sono in aumento(è al 50%)e spesso sono legati a questi aspetti,anche ambientali..

### ANATOMIA PATOLOGICA:

(immagine di cisti ovarica,di un endometrioma detta volgarmente **cisti cioccolato**).

L'EM ectopico mantiene le caratteristiche del tessuto eutopico..cioè come le cell normali questa cisti ha cell che crescono dietro spinta estrogenica e questa cisti quindi si sfalda periodicamente con sanguinamento (potrò avere pertanto infiammazione cronica,t.cicatriziale,aderenze)

Quindi:**ENDOMETRIOSI OVARICA** (endometrioma=cisti color cioccolato):invaginazione endometrio ectopico nel tessuto ovario/metaplasia→lesione superficiale/cisti ovarica Questa cisti è detta "cisti cioccolato"perché ciò che esce dalla cisti è un liquido nero,denso(fuoriesce facilmente negli interventi chirurgici)..stiamo parlando di cell endometriali che subiscono gli stessi stimoli delle cell endometriali EUTOPICHE(=dell'utero)e quindi subiscono le stesse trasformazioni....quindi non farà altro che mestruale!darà sanguinamenti anche fuori dall'utero,pertanto mese dopo mese,ciclo mestruale dopo ciclo mestruale,la cisti cresce ed il sangue resta racchiuso all'int della capsula cistica.Si avrà PSEUDOMESTRUAZIONE all'interno della cisti!!!!!!..Abbiamo detto che la cisti cresce..ora fino a 2-3cm sarà asintomatica,ma quando arriva a 5-6cm darà problemi:il ciclo mestruale non subirà alterazioni e quindi la donna non avvertirà differenze in esso perché non è una cisti funzionale(non vanno a creare un disordine nella mestruazione)ma darà invece una sintomatologia dolorosa perché è un corpo che cresce sempre di più e quindi avrà una sintomatologia dolorosa DA COMPRESSIONE!!!

**ENDOMETRIOSI PERITONEALE**(è causa ancor più frequente di dolori pelvici):cell di diversa natura..comunque ha le stesse caratteristiche,cioè cresce gradualmente,però ha caratteristiche in più dell'EM ovarica perché a differenza dell'ovaio qui ci sono le terminazioni nervose,quindi non a differenza dell'EM ovarica dove il dolore è da compressione qui,nell'EM peritoneale ho stimolazione nervosa,quindi un dolore molto più intenso.

L'EM può dare anche occlusione perché crescendo può comprimere retto-sigma oppure quando interessa la porzione anteriore può dare problemi alla vescica...ma più frequentemente ho quella che è definita SINDROME ADERENZIALE: se abbiamo

impianto endometrioso avremo cmq una infiammazione cronica perché cmq tutti i mesi c'è quello stimolo..di conseguenza avrò infiammazione e tentativo dell'organismo di riparare...ciò comporterà la formazioni di ADERENZE!!!(es Borsa omentale che cerca di riparare)..se le aderenze riguardano ovario o tuba possono essere fattore limitante la fertilità(es ridotta pervietà tubarica per alterazioni)

RICAPITOLANDO: L'EM è ubiquitaria(localizzazioni dell'EM ovunque,in qualsiasi punto di addome o pelvi..o anche più su)..per esempio anche:

- sull'appendice
- su cicatrici(ombelicale o da taglio cesario)
- sul legamento utero-sacrale

La difficoltà non è tanto diagnosticarla,quanto capire se ce ne è altra in giro, quindi studiamo anche la diffusione della malattia..(infatti abbiamo detto che è simile ad un tumore,,,quindi STADIAMO anche questa,solo che a differenza di un tumore non dà morte o metastasi)..quindi la stadiazione chirurgica ce la fa distinguere in 4 stadi:

1. I STADIO:lesione minima
2. II STADIO:cisti
3. III STADIO:cisti bilaterale
4. IV STADIO:obliterazione piccola pelvi(occupato sfondato del douglas)

SINTOMATOLOGIA:per frequenza avremo

- **Dolore alla mestruazione(DISMENORREA)** 89%
- **Dolore pelvico cronico(dolore fuori dalla mestruazione)** 85%

È evidente l'importanza della anamnesi per distinguere questi due

- **Affaticamento,astenia** 87%
- **Nausea,vertigini,vomito,cefalea** 64%

Quest'ultimo punto si ha molto di frequente..nelle donne.. normalmente si ha nel primo massimo secondo giorno della mestruazione..ecco perché spesso l'EM è misconosciuta perché si pensa siano sintomi "normali"per una donna...insieme al dolore in primo,max secondo giorno..questo è legato alle contrazioni dell'utero che cerca di spingere fuori il sangue(quindi se l'endometrio è più spesso ho contrazione chiaramente più dolorosa).

- **Ridotta resistenza alle infezioni** 43%
- **Infertilità** 41%

Quindi per sede avremo:

1. dolore pelvico acuto o cronico(aderenze/PG)
2. dismenorrea/disporeunia(se ho EM che interessa lo scavo del Douglas è chiaro che la pars posteriore della vagina avrà scarsa motilità...quindi mi spiego la disporeunia)
3. tenesmo/discezia(retto-sigma...lesioni al cul di sacco post)
4. ematuria/disuria(lesioni cul di sacco ant...EM che dà mestruazioni in vescica)
5. subocclusione(intestinale)
6. emottisi(lesioni polmonari)
7. idronefrosi(siccome ureteri passano vicino all'A.uterina posso avere stenosi e quindi idronefrosi che sarà asintomatico fino a quando sarà troppo tardi e servirà nefrectomia)

## ADENOMIOSI

### **Sono le cellule endometriali all'interno del miometrio**

I sintomi saranno:

- dolore, dismenorrea
- aumento di volume dell'utero (spesso confuso con utero fibromatoso ma in realtà è EM)
- menorragia soprattutto

La diagnosi si fa con l'ESAME ISTOLOGICO dopo l'isterectomia oppure con la RM o con esami strumentali...praticamente anche se è visibile microscopicamente oppure clinicamente cmq poi ho bisogno dell'esame istologico

Quindi RICAPITOLANDO:DIAGNOSI

1. **CLINICO-ANAMNESTICA:** nel 20-25% dei casi l'EM è asintomatica e la diagnosi sarà pertanto casuale durante per esempio una laparoscopia eseguita per individuare per esempio le cause di una infertilità/sterilità (in laparoscopia dall'ombelico in giù per esempio vedrò lesioni rosso-scure o nere..se l'EM interessa la superficie dell'ovario sarà EM iniziale, se intacca tutto l'ovario è EM avanzata)
2. **STRUMENTALE:**
  - Visita prima di tutto: ho indicazioni generali...(vedo com'è la pelvi di questa donna, se è localizzata all'ovario, vedo la mobilità dell'utero e quindi se ho aderenze)
  - Laparoscopia
  - Ecografia (trans-addominale o vaginale)...ma cmq vedo solo le lesioni grandi...su quella minima peritoneale non ci aiuta, non è visibile
  - CA125 (markers di tumori all'ovario) si associa all'EM quando ho interessamento peritoneale
  - RMN-TC
  - Cistoscopia-urografia (se sospetto interessamento ureterale-vescicale-uretrale)
  - Colonscopia e clisma opaco (se ho sintomi digestivi)

## **IN CONCLUSIONE**

### IMMAGINI:DESCRIZIONI

All'Ecografia questo che vedete è parenchima ovario..La cisti di cui abbiamo parlato è diversa da quella funzionale che ha contenuto liquido e quindi transonico, infatti questa cisti è priva di echi..

All'eco trans-vaginale vedo cisti corpuscolata a vetro smerigliato (prolassata nel Douglas, fissa alla palpazione)..l'utero sarà aumentato di volume e disomogeneo all'Eco nell'amenorrea!

Quindi la diagnostica ci dà un sospetto però l'eco può essere simile in diverse patologie per questo serve cmq visualizzazione macroscopica e istologica (quest'ultima ci dà la certezza)

TERAPIA MEDICA: è cmq di II linea rispetto alla chirurgica, ed è palliativa nonché inutile in caso di aderenze, endometriomi e sequele fibrose..

L'aumento di EM è anche legato al fatto che l'età della prima gravidanza si è di molto spostata quindi mentre prima si aveva per esempio a 22anni e quindi poteva sopprimere una EM lieve che si stava formando, spesso asintomatica, ora che in media la prima gravidanza è a 30 anni la cosa non è più così (cisti grande, già aderenze etc)

I farmaci usati creano un clima IPOESTROGENICO per ridurre le lesioni endometriosiche (che abbiamo detto sono responsive agli ormoni sessuali) fino alla sclerosi cicatriziale. Usiamo:

1. Analoghi GnRH (ormone a 12aa ma noi usiamo un analogo cioè un gene modificato..ha parte modificata che blocca recettore GnRh): bloccano le gonadotropine, bloccano il recettore..creano quindi condizioni di ipoestrogenismo e quindi le donne avranno vampate, calore, nausea etc..
2. progestinici (IUD) anche con dispositivi intrauterini (importante per i dolori mestruali)..rilascia progestinico proprio all'int della cavità uterina
3. danazolo
4. Gestione (entrambi con dispositivi intrauterini?!?!)
5. estroprogestinici (la pillola la terrei per ultima)
6. farmaci in sperimentazione: inibitori aromatasi, cox2 inibitori (prevenzione Cancro del colon e forse anche EM), selective progesteron receptor modulators

### TERAPIA CHIRURGICA

- **CONSERVATIVA**: in I o II stadio, nella paziente giovane che vuole avere una gravidanza (conservo intatto l'apparato genitale)..farò "stripping"/"fenestrazione" dell'ovario e asportazione della cisti (rimozione e ablazione impianti peritoneali)
- **DEMOLITIVA**: in III o IV stadio in paziente in là con gli anni che non vuole gravidanze o con complicanze ...farò:
  - isterectomia
  - annessectomia
  - resezione intestinale
  - resezione vescicole

in linea di massima se è diagnosticata presto ho interventi più semplici..diversamente se lo stadio è avanzato...è tutto più complicato

*PS: L'EM è considerata una malattia sociale alla stregua di patologie croniche alias diabete, asma etc*

*Perché cmq si stima che una donna perda in media al mese 5 die di lavoro per il dolore*

*Secondo l'ART 51 del Parlamento Europeo: costo di 22,5 miliardi di euro in termini di politica sanitaria -1 donna su 10*

