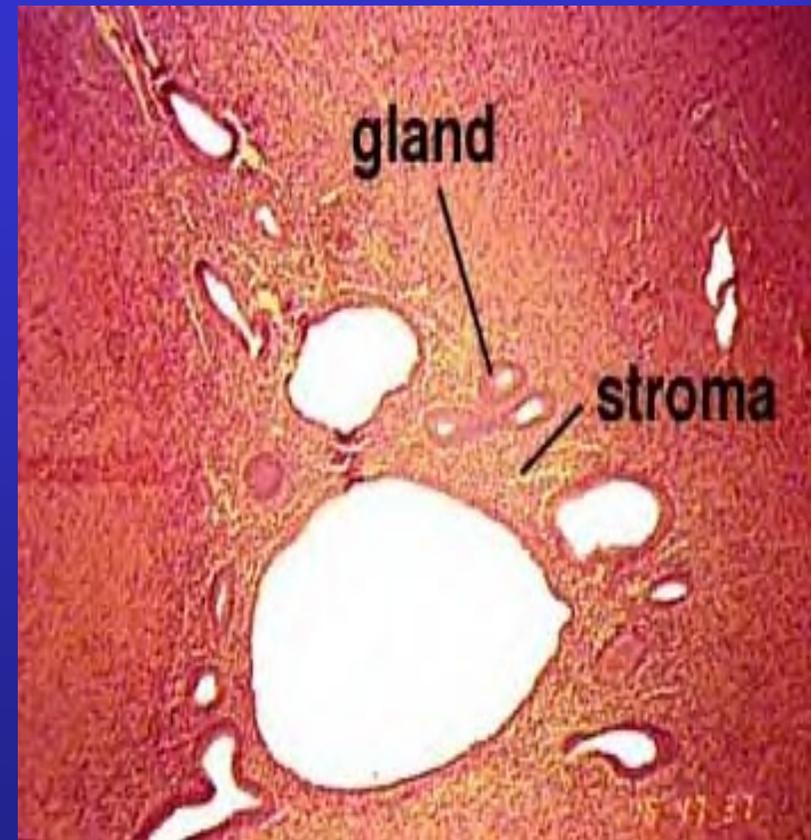


WWW.FISIOKINESITERAPIA.BIZ

*DIAGNOSI E TERAPIA
DELL'ENDOMETRIOSI*

DEFINIZIONE

L'**endometriosi** è una condizione patologica progressiva, spesso debilitante, caratterizzata dall'impianto in sede ectopica di tessuto endometriale.



EPIDEMIOLOGIA

- Prevalenza nelle donne in età riproduttiva: 3-15%;
- Età media alla diagnosi: 25-30 anni;
- Tra pazienti con dolore pelvico cronico e le pazienti infertili: 5 -20% e 20-40%;
- Si manifesta raramente prima del menarca e tende progressivamente a regredire con la menopausa.

FATTORI DI RISCHIO

- CLASSE SOCIALE E RAZZA
 - Classe sociale elevata
 - Razza bianca
- FATTORI RIPRODUTTIVI E MESTRUALI
 - Menarca precoce
 - Cicli mestruali brevi
 - Mestruazioni abbondanti
 - Nulliparità
- STORIA FAMILIARE

PATOGENESI

- Reflusso tubarico di sangue mestruale;
- Metaplasia dell'epitelio di origine celomatica o mulleriana;
- Disseminazione per via linfatica;
- Disseminazione per via ematica;
- Disseminazione chirurgica;
- Predisposizione genetica;
- Alterazione del sistema immunitario.

PATOGENESI

Acquisizioni recenti

Le cellule endometriosiche presentano:

- alterazioni del pattern delle molecole di adesione;
- facilitazione all' impianto ed adesione in sede ectopica;
- una risposta proliferativa anomala alle citochine e fattori di crescita (IL-8 e VEGF);
- capacità di sintesi delle citochine stesse creando un sistema di regolazione autocrino e paracrino.

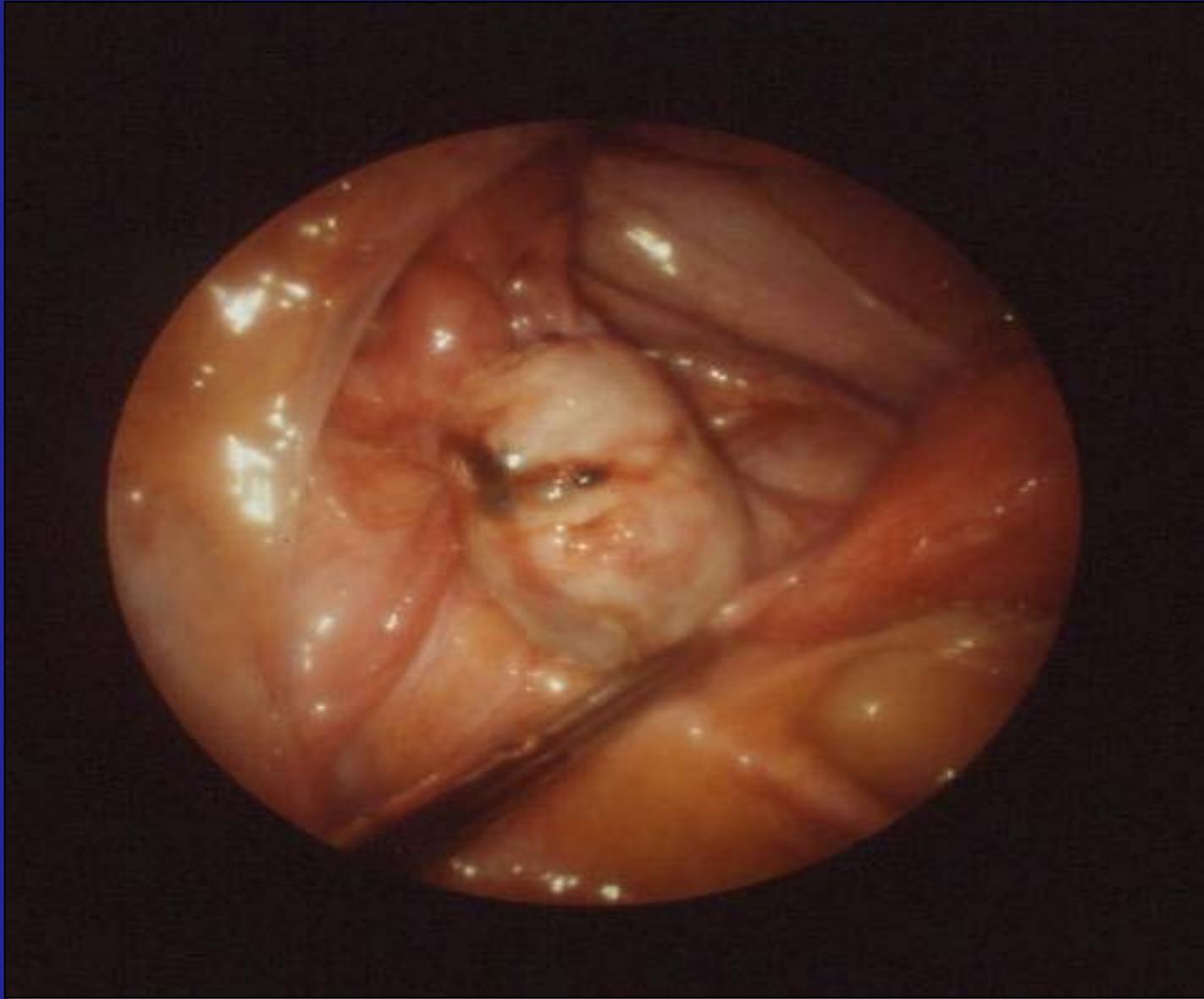
LOCALIZZAZIONI

PELVICHE

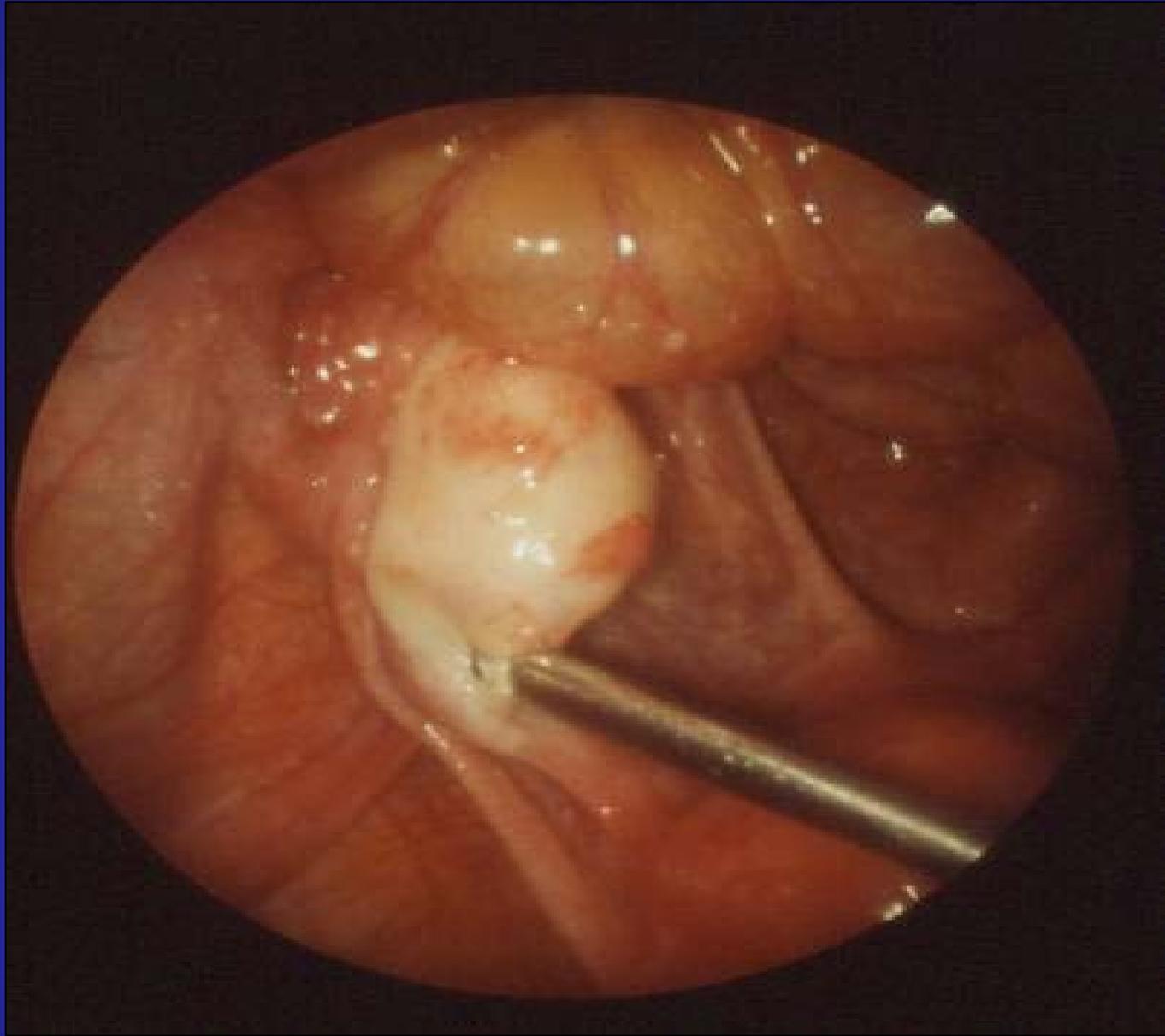
- Ovaio
- Ligamenti uterini
- Peritoneo dello scavo di Douglas
- Setto retto-vaginale
- Salpingi
- Retto
- Vescica
- Appendice
- Vagina

EXTRA-PELVICHE

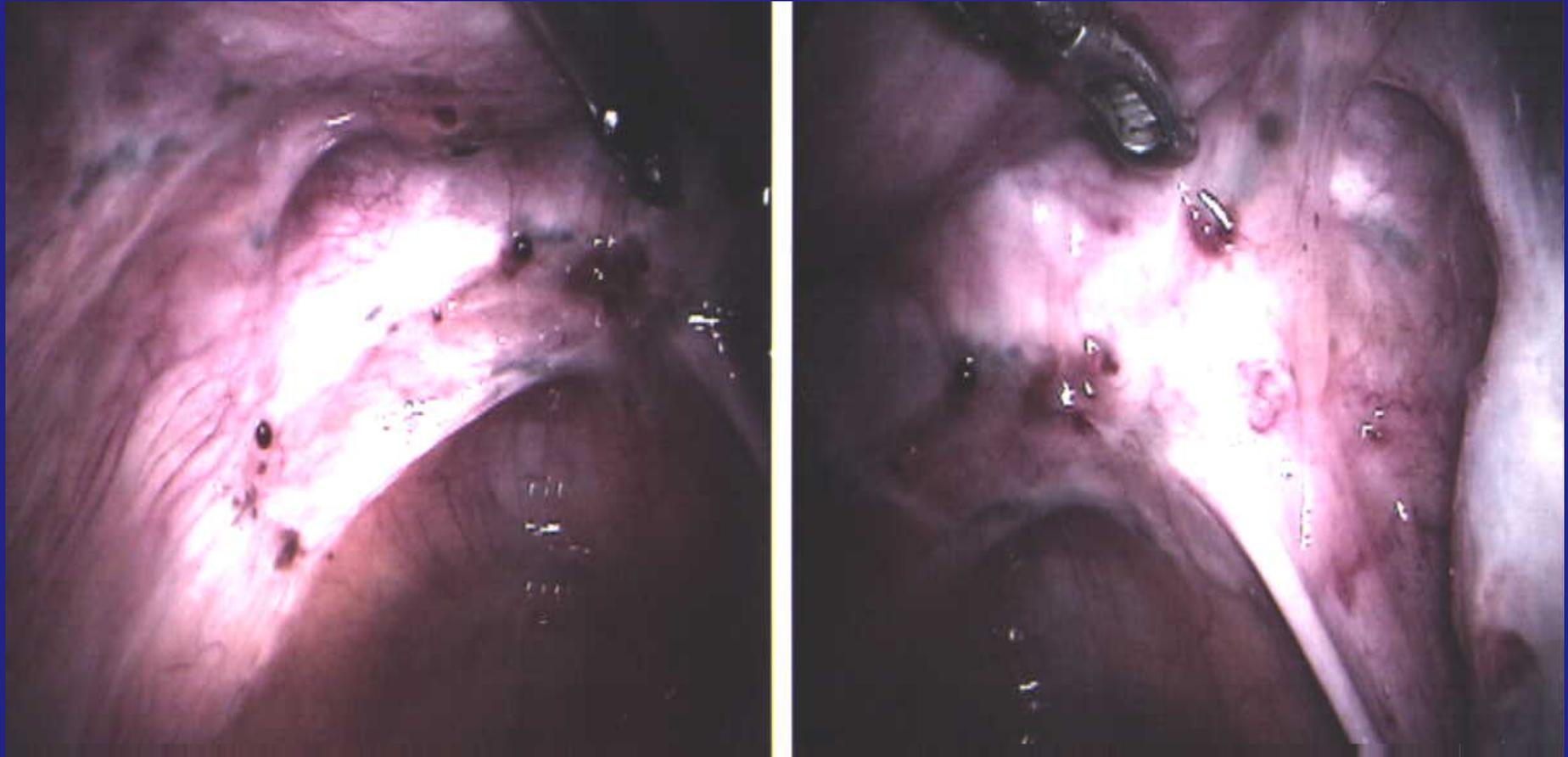
- Pleura
- Polmone
- Arti
- Encefalo



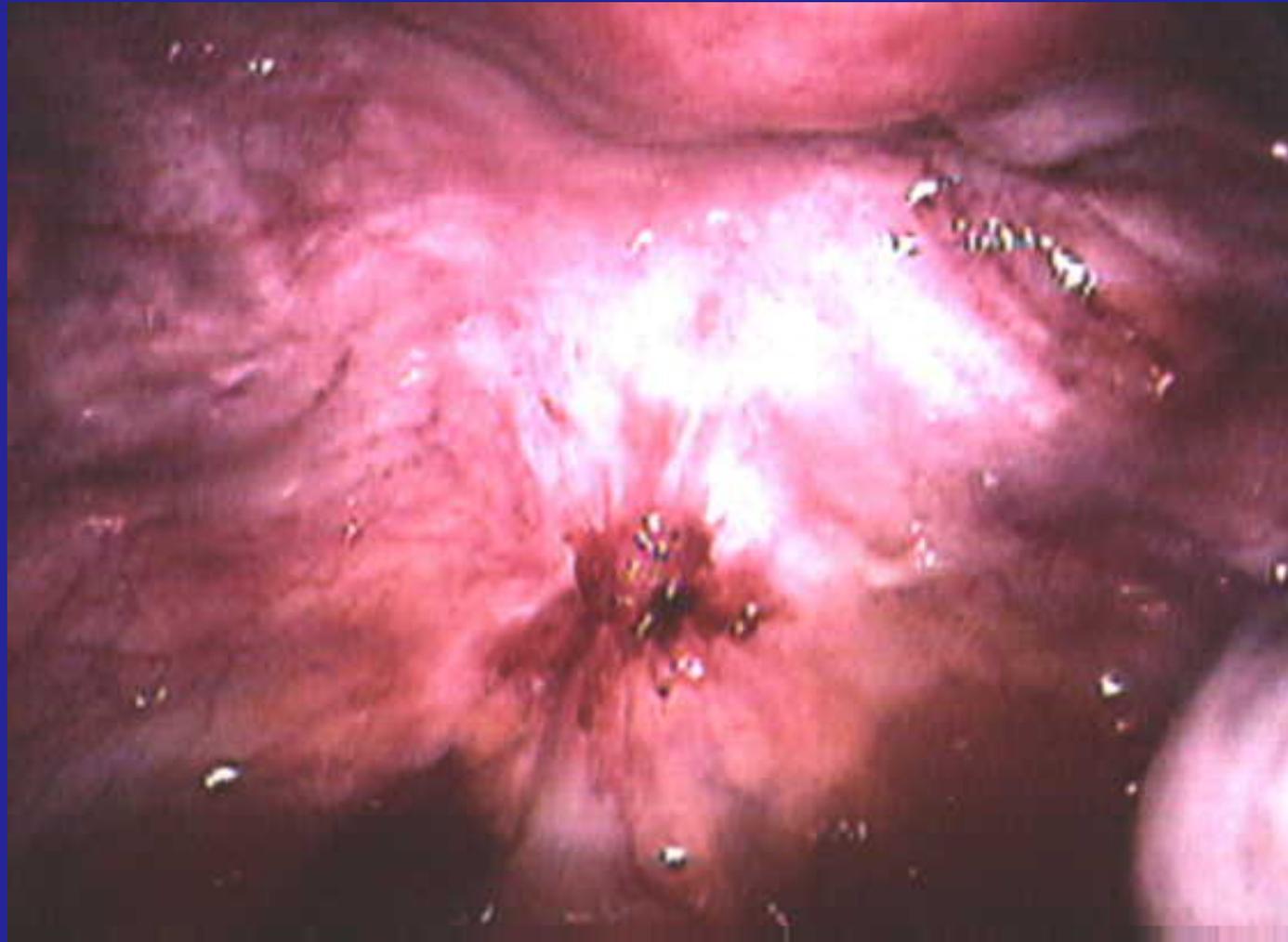
ENDOMETRIOSI OVARICA



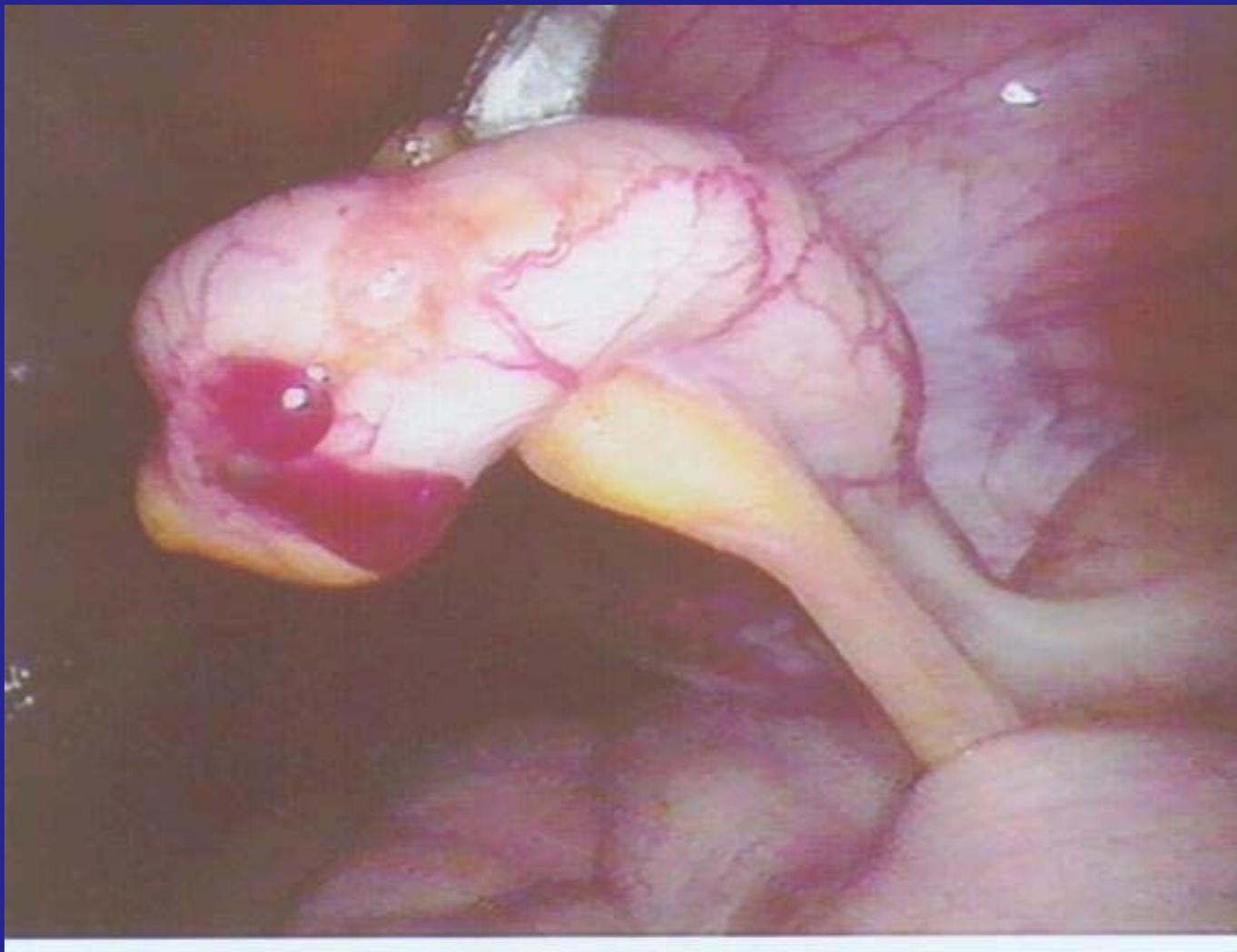
ENDOMETRIOSI OVARICA



ENDOMETRIOSI DEL LEGAMENTO UTERO-SACRALE



ENDOMETRIOSI DEL SETTO RETTO-VAGINALE



ENDOMETRIOSI DELL'APPENDICE

CLASSIFICAZIONE

- ✓ Si utilizza la classificazione dell' American Society for Reproductive Medicine;
- ✓ Si basa su un sistema a punteggio differenziato;
- ✓ Ispezione della pelvi con LPS;
- ✓ Numero, sede e dimensione dei focolai;
- ✓ La somma dei punti definisce lo stadio della malattia.

CLASSIFICAZIONE

CLASSIFICAZIONE DELL'AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, RIVISTA NEL 1997

<u>Stadio</u>	<u>Grado</u>	<u>Punteggio</u>	<u>Descrizione</u>
I	Minimo	1-5	Pochi impianti superficiali
II	Medio	6-15	Impianti più numerosi e profondi
III	Moderato	16-40	Impianti profondi, endometriomi mono-bilaterali, alcune aderenze
IV	Severo	>40	Numerosi impianti profondi, endometriomi delle 2 ovaie; aderenze, spesso dal retto ad utero

CLINICA

- **ASSENZA DI SINTOMATOLOGIA** (20- 25%)
- **DOLORE:**
 - ✓ Sede
 - ✓ Intensità
 - ✓ Durata
 - ✓ Relazione con ciclo mestruale
- **STERILITA'**
- **ADDOME ACUTO** (rottura cisti)

CLINICA

SEGNI CLINICI SOSPETTI:

- ✓ dismenorrea e/o dispareunia;
- ✓ dolore pelvico cronico;
- ✓ dolore alla defecazione e alla minzione;
- ✓ ematuria e stranguria ciclica;
- ✓ dolori inguinali ciclici;
- ✓ noduli duri nel Douglas o dolore alla palpazione;
- ✓ ovaie ingrossate e dolenti.
- ✓ massa ovarica con \uparrow CA 125 (DD ca ovarico);

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- ✓ Varicocele e/o congestione pelvica;
- ✓ Flogosi pelviche;
- ✓ Tumori ovarici maligni;
- ✓ Adenomiosi;
- ✓ Ca colon e retto;
- ✓ Cistiti recidivanti;
- ✓ Ca vescica;
- ✓ Appendicopatia.

DIAGNOSI

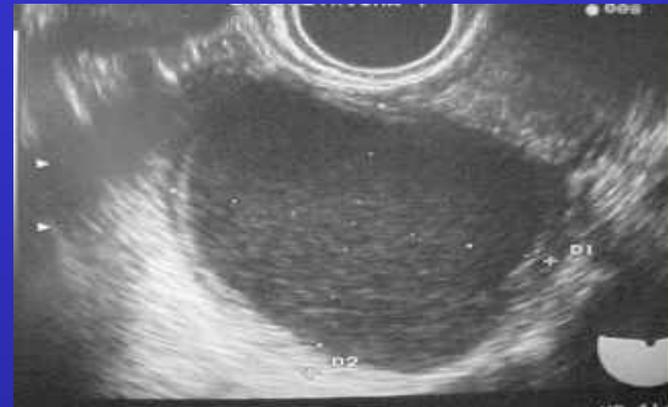
- ✓ Anamnesi;
- ✓ Esame obiettivo (localizzazione, presenza di masse, nodularità);
- ✓ Dosaggio CA 125;
- ✓ Ecografia;
- ✓ Clisma opaco;
- ✓ RMN;
- ✓ Cistoscopia;
- ✓ **Laparoscopia** (dirimente).

DIAGNOSI

IMAGING

ECOGRAFIA TRANSVAGINALE

- Ottimale in caso di endometriomi ovarici e nodo del setto retto-vaginale;
- Poco efficace per lesioni peritoneali superficiali ed aderenze;
- Ipotesi diagnostica condotta attraverso segni indiretti.



DIAGNOSI

IMAGING

RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE

- Utile per gli endometriomi ovarici;
- Più accurata in caso di impianti peritoneali;
- Distingue tra lesioni emorragiche acute e lesioni a vario grado di organizzazione.



DIAGNOSI

CISTOSCOPIA: escludere neoplasie uroteliali, stimare la distanza dagli orifici ureterali.

RETTOSIGMOIDOSCOPIA: escludere neoplasie intestinali, stimare il grado di stenosi.

ECOGRAFIA TRANSRETTALE: miglior definizione endometriosi del setto retto-vaginale e dello spessore dei legamenti utero sacrali.

TAC: bassa specificità con elevata dose radiante.

DIAGNOSI

LA DIAGNOSI DEFINITIVA RIMANE
CHIRURGICA



VISUALIZZAZIONE DIRETTA DELLE LESIONI E
PRELIEVO BIOPTICO PER LA CONFERMA
ISTOLOGICA DELLA LORO NATURA

DIAGNOSI

ASPETTI LAPAROSCOPICI DELLE LESIONI

- ✓ Endometrioma;
- ✓ Lesioni nere;
- ✓ Lesioni rosse;
- ✓ Lesioni bianche;
- ✓ Lesioni non visibili (endometriosi occulta).

LPS *VERSUS* LPT

- ✓ Migliore visualizzazione;
- ✓ Minori traumi tissutali;
- ✓ Meno aderenze post-chirurgiche;
- ✓ Minore ospedalizzazione;
- ✓ Stessa percentuale di successo (se non migliore).

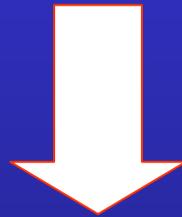
LPS GOLD STANDARD NELLA DIAGNOSI DI ENDOMETRIOSI

TERAPIA

- ✓ Medica;
- ✓ Chirurgica;
- ✓ Combinata (medica + chirurgica).

CONDOTTA DI ATTESA

La condotta di attesa può essere adottata nelle pazienti asintomatiche o nelle pazienti infertili con endometriosi minima o lieve.



Il loro tasso di gravidanza è sovrapponibile a quello successivo a trattamento medico o chirurgico.

TERAPIA MEDICA

- ✓ Analgesici – FANS;
- ✓ Danazolo;
- ✓ Gestrinone;
- ✓ Progestinici;
- ✓ IUD al levonorgestrel;
- ✓ Contraccettivi orali;
- ✓ Agonisti del GnRH.

TERAPIA MEDICA

ANALGESICI – FANS

DICLOFENAC – IBUPROFEN – AC. MEFAMINICO – NAPROSSENE SODICO

- ✓ Usati per il trattamento sintomatico della dismenorrea.
- ✓ Riducono la sintomatologia dolorosa in circa il 72% dei casi.
- ✓ Non hanno impatto sull'evoluzione della malattia.
- ✓ Il più usato è il **naprossene sodico** per la lunga durata d'azione (550 mg per os/12 ore).

TERAPIA MEDICA

DANAZOLO
200-600 mg/die

MECCANISMO D'AZIONE:

- Inibisce il picco di LH di metà ciclo
- Crea uno stato di anovulazione cronica
- Inibisce enzimi steroideo-dipendenti
- ↑ testosterone libero in circolo

EFFETTI SECONDARI:

- Aumento di peso, ritenzione idrica, affaticamento
- Diminuzione del volume mammario, acne, irsutismo
- ↑ Colesterolo totale e LDL, ↓ HDL

TERAPIA MEDICA

GESTRINONE
2,5 mg 2 o 3 volte la settimana

MECCANISMO D'AZIONE:

- ✓ Derivato del 19-nortestosterone;
- ✓ Effetto androgenico;
- ✓ Effetto antiprogesterinico;
- ✓ Effetto antiestrogenico;
- ✓ Richiede somministrazioni meno frequenti;
- ✓ Stessi effetti collaterali del danazolo ma meno pronunciati*;

* Olive DL, Medical therapy of endometriosis, Semin Reprod Med 2003; 21:209.

TERAPIA MEDICA

PROGESTINICI

MEDROSSIPROGESTERONE ACETATO (20-100 mg/die)

NORETISTERONE ACETATO (5-20 mg/die)

MECCANISMO D'AZIONE:

- induzione della decidualizzazione endometriale;
- inibizione dell'ovulazione*;

EFFETTI SECONDARI:

- Aumento di peso, ritenzione idrica, depressione, ↓ HDL;
- Deplezione massa ossea del 2-4% in 6-12 mesi (recupero rapido)

Usati per la dismenorrea e il dolore intermestruale, non nelle pazienti che cercano la gravidanza

TERAPIA MEDICA

IUD AL LEVONORGESTREL

MECCANISMO D'AZIONE

- Rilascia 20 mg/die di ormone;
- Provoca atrofia endometriale senza sopprimere l'ovulazione;
- Usato per l'endometriosi del setto retto-vaginale  sfrutta la maggiore concentrazione locale del progestinico*.

Efficace nel controllo del dolore associato ad
endometriosi

*Fedele L, Bianchi S et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. Fertil Steril 2001;75:485.

TERAPIA MEDICA

CONTRACCETTIVI ORALI

ETINILESTRADIOLO 0,02 mg + DESOGESTREL 0,15 mg

- ✓ La loro somministrazione ciclica è la sola terapia medica che mantiene un flusso mestruale nelle pazienti endometriosiche.
- ✓ Somministrazione continua in caso di dismenorrea (se la paziente non desidera la gravidanza).
- ✓ Sempre preferito un preparato monofasico.

TERAPIA MEDICA

AGONISTI DEL GnRH

BUSERELINA, NAFARELINA, TRIPTORELINA, LEUPROLIDE

MECCANISMO D'AZIONE

- Iniziale effetto flare-up.
- Successiva riduzione della secrezione di gonadotropine.
- Cessazione dell'attività ovarica, ipoestrogenismo, amenorrea.

EFFETTI SECONDARI

- Vampate di calore, secchezza vaginale, calo della libido.
- Depressione, stanchezza, cefalea.



DEMINERALIZZAZIONE OSSEA

TERAPIA MEDICA

AGONISTI DEL GnRH

BUSERELINA, NAFARELINA, TRIPTORELINA, LEUPROLIDE

DEMINERALIZZAZIONE OSSEA

- Con il trattamento standard di 6 mesi si ha una notevole perdita di massa ossea.
- Sia osso trabecolare della colonna lombare sia corticale del femore.
- Alla sospensione del trattamento la perdita viene recuperata **lentamente** e in maniera **incompleta**.

TERAPIA MEDICA

MODULATORI SELETTIVI RECETTORE DEL PROGESTERONE

MIFEPRISTONE 100 mg/die

MECCANISMO D'AZIONE:

Antagonista del progesterone che inibisce l'ovulazione e altera l'integrità endometriale

EFFETTI COLLATERALI:

Vampate di calore, astenia, nausea, transitorio aumento degli enzimi epatici

DOPO UN TRATTAMENTO DI ALMENO 6 MESI IL MIFEPRISTONE SEMBRA ESSERE IN GRADO DI INDURRE UNA DIMINUZIONE DELLE LESIONI

TERAPIA MEDICA

ANTAGONISTI DEL GnRH

MECCANISMO D'AZIONE:

- Bloccano direttamente il recettore ipofisario per il GnRH senza effetto flare-up.
- Dovrebbero agire più velocemente e in modo più efficace degli agonisti
- Migliorano la *compliance* della paziente

I TRIALS PRELIMINARI CONFERMANO EFFICACIA E SICUREZZA DI QUESTI FARMACI NEL TRATTAMENTO DELL'ENDOMETRIOSI, MA SONO NECESSARI ULTERIORI APPROFONDIMENTI.

TERAPIA MEDICA

INIBITORI DELL'AROMATASI

LETROZOLE

MECCANISMO D'AZIONE:

- Inibiscono l'enzima aromatasi, che è presente nei focolai endometriosici, ma non nell'endometrio normale.
- Bloccano così l'autoproduzione di estrogeni delle lesioni.

EFFETTI COLLATERALI:

- Nausea, diarrea, emicrania
- Minori alterazioni dell'assetto emocoagulativo rispetto a progestinici ed estroprogestinici

*TESTATI SU MODELLI ANIMALI CON OTTIMI RISULTATI –
RISCHIO DI PERDITA DI MASSA OSSEA*.*

* Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Sasano H, Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitor. Human Reproduction Update 2000;6:413.

TERAPIA MEDICA

INIBITORI DELLA NEOANGIOGENESI

- Nel tessuto endometriale ed endometrioso sono presenti diversi fattori angiogenetici, tra cui il VEGF responsabile della crescita vascolare precoce.
- E' stato provato, su modelli animali, l'utilizzo di diversi inibitori dell'angiogenesi (endostatina, TNP-470, celecoxib, rosaglitazone) con conseguente riduzione del numero e delle dimensioni delle lesioni.
- L'unico studio condotto sull'uomo è stato quello per il trattamento del dolore associato ad endometriosi tramite la talidomide, nel quale è stata rilevata una buona remissione della sintomatologia*.

1. *Scarpellini F, Sbracia M, et al. Anti-angiogenesis treatment with thalidomide in endometriosis: a pilot study. Fertil Steril 2002; 78:S87.

TERAPIA MEDICA

IMMUNOMODULATORI

PENTOSSIFILLINA 400-1200 mg/die

- L'uso della pentossifillina si basa sulle numerosi alterazioni del sistema immune di questa malattia e allo stato infiammatorio che essa comporta.
- Dal momento che non è in grado di inibire l'ovulazione può essere utilizzata nelle pazienti desiderose di prole.
- Uno studio prospettico caso-controllo è esitato in un tasso di gravidanza del 31% nel gruppo a cui era stata somministrata la pentossifillina, e del 18,5% in quello di controllo*.
- Sono necessarie ulteriori indagini per confermare questo primo risultato

1. * Balasch J, Creus M et al. Pentoxifylline versus placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis : a pilot randomized clinical trial. Hum reprod 1997;12:2046.

TERAPIA CHIRURGICA

OBIETTIVI:

- ✓ Recuperare il più possibile i normali rapporti anatomici.
- ✓ Asportare o distruggere tutte le lesioni visibili.
- ✓ Prevenire o ritardare il ripresentarsi della malattia.
- ✓ Nel caso di pazienti che desiderino una gravidanza l'intervento è indicato per endometriosi moderata o severa che alteri la normale anatomia pelvica.

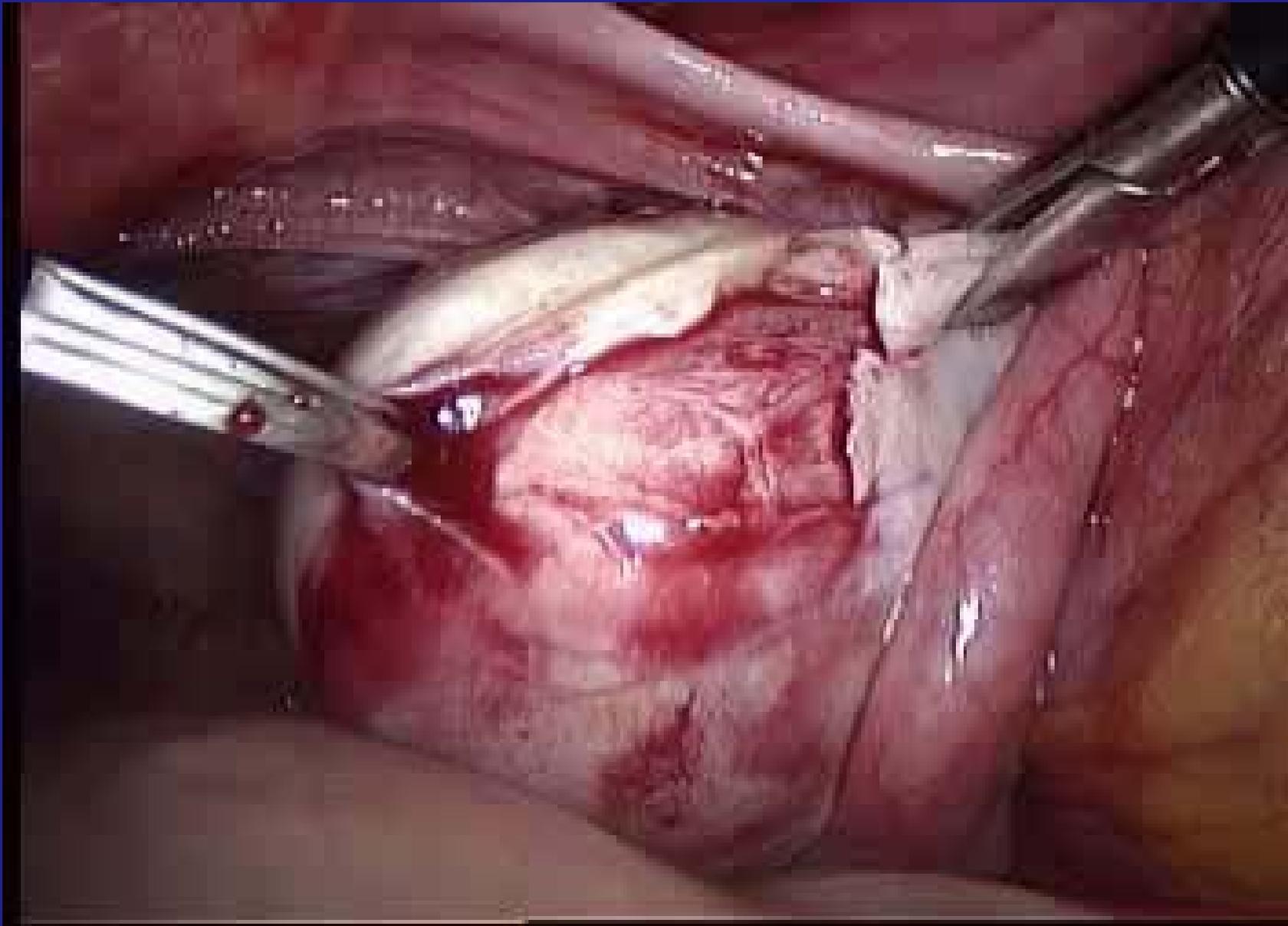
TERAPIA CHIRURGICA LAPAROSCOPICA

- Adesiolisi
- Exeresi impianti superficiali ed endometriomi
- Chirurgia tubarica conservativa
- Exeresi impianti peritoneali

TERAPIA CHIRURGICA LAPAROSCOPICA

ENDOMETRIOMA OVARICO

- **Tecniche utilizzate:** resezione cuneiforme, stripping, drenaggio della cisti con o senza asportazione della sua parete interna
- **Malattia ovarica residua** è più frequente dopo semplice drenaggio che dopo cistectomia con asportazione della parete cistica.
- La **cistectomia** non compromette la funzionalità dell'ovaio: la risposta alle gonadotropine esogene in IVF rimane soddisfacente.
- La formazione di **aderenze** è più frequente dopo resezione cuneiforme. La percentuale di **ricorrenza** dopo cistectomia laparoscopica è del 7%.



TERAPIA CHIRURGICA LAPAROTOMICA

- In caso di endometriosi profonda, coinvolgente il setto retto-vaginale.
- Necessità di un trattamento chirurgico più esteso.
- Stadi avanzati (III-IV).
- Permette di effettuare un'accurata ricerca e valutazione dell'estensione della malattia.
- Agevolata lisi di aderenze, mobilizzazione delle ovaie, delle salpingi e la rimozione di grossi focolai.

TERAPIA CHIRURGICA

CHIRURGIA DEMOLITIVA



IN PRESENZA DI SINTOMATOLOGIA ALGICA INCOERCIBILE CON I FARMACI, SE LA PAZIENTE HA PIU' DI 40 ANNI O NON MANIFESTA DESIDERIO DI GRAVIDANZA, LE LINEE GUIDA DEL GISE RITENGONO ADEGUATA LA CHIRURGIA DEMOLITIVA

TERAPIA MEDICA e TERAPIA CHIRURGICA

PREMEDICAZIONE CON GnRH AGONISTI

SCOPI: ridurre le dimensioni dei focolai endometriosisi, eliminare le cisti ovariche funzionali, consentire un miglior risultato finale.



Non è ancora stato dimostrato se questo schema terapeutico migliora il controllo del dolore o la fertilità dopo chirurgia



Probabilmente efficace nell'endometriosi profonda del setto retto-vaginale

TERAPIA MEDICA e TERAPIA CHIRURGICA

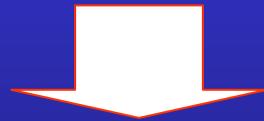
TERAPIA MEDICA POST-INTERVENTO

- ✓ Pareri discordanti;
- ✓ Utile se l'obiettivo della LPS era di risolvere la sintomatologia algica senza desiderio di gravidanza;
- ✓ Pazienti con malattia estesa o in cui l'intervento non è stato radicale.

TERAPIA MEDICA e TERAPIA CHIRURGICA

PAZIENTI INFERTILI

- L'atteggiamento di attesa dipende dall'età, dal risultato chirurgico e dalla presenza e/o gravità di altre cause di infertilità.
- Nelle pazienti con malattia minima o lieve dopo chirurgia le possibilità di gravidanza aumentano molto poco.



ATTESA PER NON PIÙ DI 6 – 9 MESI, PER POI
PASSARE ALLA FIV-ET

TRATTAMENTO DI LESIONI CON LOCALIZZAZIONE PARTICOLARE

- Adenomiosi → Medico – laparotomico
– isteroscopico
- Lesioni cervicali e vaginali → Medico – fisico (laser
CO2 – DTC) – chirurgico
- Lesioni digestive → Medico e/o chirurgico
- Lesioni urologiche → Medico e/o chirurgico