



# ENDOMETRIOSI E DOLORE PELVICO CRONICO



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI FERRARA  
- EX LABORE FRUCTUS -

**Dott. Giorgio Cremonini**  
Clinica Ostetrica e Ginecologica  
*Direttore: Prof. P. Greco*



# DPC: DIMENSIONI DEL PROBLEMA

---

- 3,8% prevalenza dolore pelvico cronico in donne 15-73 anni
- 10% visite ginecologiche per DPC
- 70-90% DPC donne con endometriosi
- 40% donne con DPC non si rivolge ai medici



# DPC: DEFINIZIONE ACOG

(America College of Obstetric and Gynaecology)

---

- **Durata:** minimo 2 gg/settimana, > 6 mesi
- **Ritmo:** non ciclico/ciclico, continuo/intermittente, non correlato esclusivamente al ciclo o ai rapporti
- **Localizzazione:** basso addome e pelvi (parete addominale anteriore dall'ombelico in giù, area lombosacrale, regione glutea)
- **Intensità:** severo a tal punto da causare disabilità funzionale o da portare a chiedere aiuto ai sanitari)
- **Insorgenza:** spontaneo vs provocato

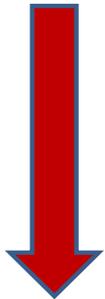


# DPC vs DPA

## Dolore pelvico acuto

Risposta ad una alterazione organica, associata a reazioni verbali, umorali e neurovegetative

è segnale autoprotettivo



Motiva circa  
50 % dei ricoveri in DEA

## Dolore pelvico cronico

Dolore **non ciclico** nella pelvi e nel basso addome, persistente da almeno 3-6 mesi; non esclusivamente associato a mestruazione o rapporti sessuali.

Sovente perde connessione con causa scatenante e **innesca meccanismi di auto-mantenimento** e modifiche nell'attività del sistema nervoso centrale



Motiva circa :  
10% delle visite ginecologiche  
40% delle laparoscopie diagnostiche

# DPC vs DPA

**Dolore pelvico acuto** → **Dolore pelvico cronico**

## Ginecologico

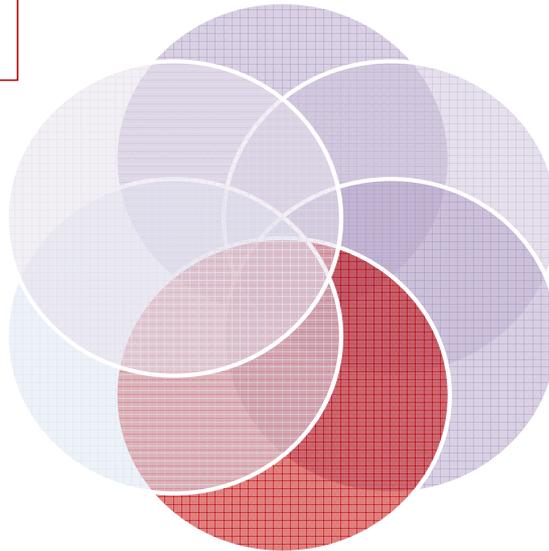
Correlato a gravidanza :  
**Gravidanza ectopica**

Cause ovariche  
Cisti , masse  
**Torsione**

Tube  
**Torsione**

Infezioni  
**Endometriti**  
**PID**

Dolore ciclico  
**Dismenorrea – endometriosi**  
**Patologia ostruttiva tratto genitale inferiore**



## Non ginecologico

Gastro-intestinale :  
Appendicite  
Gastro-enterite  
Patologia infiammatoria

Genito –urinario .  
**Infezioni**  
calcolosi

Muscolo-scheletrico

Neurologico

Psicologico :  
**Storia di abuso sessuale**  
**psichosomatico**



# DPC: CAUSE (troppe)

## CAUSE GINECOLOGICHE

- **Endometriosi**
- **Adenomiosi**
- Aderenze pelviche
- Sindrome da congestione pelvica
- PID cronica
- Vulvodinia
- Cisti ovariche
- Fibromi uterini
- Prolasso genitale
- Retroversione/flessione dell'utero
- Endosalpingiosi
- Sindrome dell'ovaio residuo

## CAUSE NON GINECOLOGICHE

Sindrome dell'intestino irritabile (IBS)

- Sindrome del transito rallentato (stipsi cronica)
- Mal infiammatorie croniche intestinali (MICI)
- Diverticolosi
- Neoplasie coliche o rettali
- Cistite interstiziale
- Cistite cronica
- Sindrome uretrale cronica
- Calcoli renali e vescicali
- Fibromialgia
- Mialgia del pavimento pelvico (levator ani spasm)
- Dolore miofasciale da trigger points muscoloscheletrici o della parete addominale
- Sindrome dell'intrappolamento nervoso
- Disfuzioni della colonna lombosacrale e dell'articolazione sacroiliaca

**+ COMORBIDITA' E FATTORI PSICOSOCIALI**

## ENDOMETRIOSI

- ADERENZE POST-OPERATORIE
- SINDROME COLON IRRITABILE



- VARICI PELVICHE
- CISTITE INTERSTIZIALE



# DPC: COMORBIDITA'

- Dismenorrea/Endometriosi + IBS >50%
- Dolore Urinario/IC + IBS 40-60%
- Depressione maggiore in pazienti con DPC 30-45%
- Sindromi somatiche disfunzionali:
  - fibromialgia,
  - sd della fatica cronica,
  - emicrania,
  - disfunzione temporo-mandibolare.
  - Malattie autoimmunitarie



# DPC: DIAGNOSI

## Dolore pelvico cronico 1

### Fare una anamnesi accurata

Quando il dolore è comparso per la prima volta

Sede del dolore ed irradiazioni, durata, intensità

Vi è una correlazione con il ciclo mestruale ? Es. dolore solo premestruale o mestruale

Caratteristiche del dolore :

sensazione di bruciore ( gen. indica componente muscolare )

puntorio , come una coltellata ,

continuo, con sensazione di compressione , lancinante

peggioramento sotto attività fisica ( quale , quanta )

peggioramento in alcune condizioni posturali

non consente un sonno continuo , risveglio per il dolore

Sintomi associati : nausea , vomito , disuria , dischezia

Traumi ed interventi chirurgici



# DPC: DIAGNOSI

Fare una anamnesi accurata

**Dolore pelvico cronico 2**

Patologie dolorose croniche familiari e personali

**Funzione sessuale**

Disturbi del sonno

**Funzione urinaria, digestiva ed intestinale**

**Funzione intestinale**

Costipazione : Frequenza della defecazione , sensazione di completa liberazione dopo defecazione

Sindrome del colon irritabile : irregolarità nella defecazione , alternanza di stipsi e diarrea  
dolore alla defecazione, distensione addominale , muco

MICI ; colite ulcerosa : tenesmo , diarrea esplosiva

Crohn's disease : dolore sordo , cronico del tratto addominale inferiore

Farmaci impiegati e risposta agli stessi

Tratti depressivi e stati di ansia



# ENDOMETRIOSI: IL MALE SILENZIOSO

E N D O M E T R I O S I S





# DEFINIZIONE

---

Processo benigno caratterizzato dalla presenza, in sede ectopica, di un tessuto simile all'endometrio che determina una reazione infiammatoria cronica.



# PERCHE' PARLARNE?

## 10% delle donne in età fertile sono affette da endometriosi

- In Italia colpisce una donna su 10: sono quasi 3 milioni, dicono le stime, le italiane malate di endometriosi. 150 milioni nel mondo.
- malattia sfuggente, perché si manifesta, soprattutto nelle fasi iniziali, con forti dolori mestruali che le donne tendono a sottovalutare.
- per una diagnosi corretta ci vogliono 7 anni in media
- può portare all'infertilità e dolori invalidanti
- conseguenze nefaste sulla qualità di vita
- conseguenze economiche e costi sociali (inattività lavorativa, costo delle terapie e accertamenti...)



# EPIDEMIOLOGIA

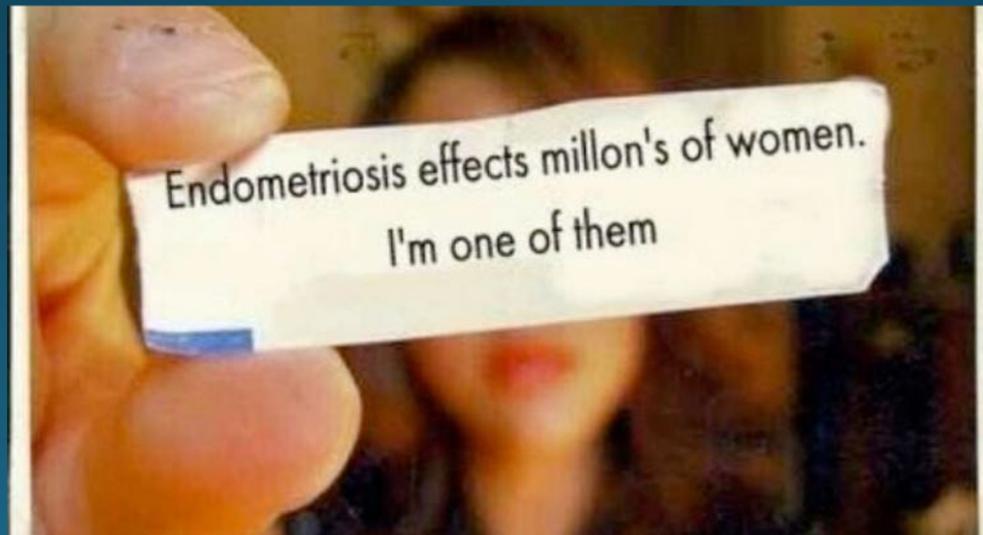
## Frequenza difficile da definire....!!

Stime: Popolazione generale: 12%

Pazienti con sterilità: 30%

Pazienti con dolore pelvico cronico: 45%

Sec. ONU: 14 milioni di donne nell'Unione Europea  
5,5 milioni nel Nord America  
150 milioni nel Mondo





# EPIDEMIOLOGIA

Aumentata incidenza

ETA'

29-39 aa. o comunque nell'età fertile

RAZZA

Donne orientali (giapponesi) e bianche  
Frequenza nettamente inferiore nelle donne nere



# EPIDEMIOLOGIA

## CONDIZIONI SOCIO-ECONOMICHE

Ceto più elevato

(meno PID, matrimoni tardivi, meno gravidanze, gravidanze più distanziate)

## EREDITARIETA'

Predisposizione genetica

(non chiari i meccanismi: probabilmente concorrono fattori ormonali, enzimatici, immunitari, tendenza a processi di metaplasia dell'epitelio celomatico)



# CLASSIFICAZIONE

**Endometriosi esterna**  
(o più semplicemente Endometriosi)

**Endometriosi interna**

**ADENOMIOSI**

(Tessuto simil endometriale nelle pareti del miometrio, apparentemente separato dalla mucosa del corpo uterino)

**ADENOMIOMA**

(tumore benigno realizzato da tessuto simil-endometriale nel contesto del miometrio, è una forma localizzata di endometriosi)

**Endometriosi ovarica (Endometrioma)**

(L'endometrioma è una formazione cistica con pareti con tessuto simil-endometriale )

**Endometriosi profonda (DIE – Deep Infiltrating Endometriosis)**  
(penetra per più di 5 mm nel retroperitoneo)



# CLASSIFICAZIONE CLINICA

A tutt'oggi non esiste una classificazione clinica capace di soddisfare i requisiti richiesti dalla comunità scientifica. La più comunemente utilizzata è comunque quella della AFS (American Fertility Society) del 1985 divisa in 4 stadi a seconda della severità e che include la valutazione di diversi distretti anatomici della pelvi, eseguita in sede operatoria.

È stata sostituita nel 1996 da quella della **ASRM (American Society for Reproductive Medicine)** (di seguito) che è comunque simile.

Questa classificazione però è stata concepita per stimare la probabilità di futura fertilità e non correla con il dolore e la prognosi.



## THE AMERICAN FERTILITY SOCIETY REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patient's Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Stage I (Minimal) - 1-5      Laparoscopy \_\_\_\_\_ Laparotomy \_\_\_\_\_ Photography \_\_\_\_\_

Stage II (Mild) - 6-15      Recommended Treatment \_\_\_\_\_

Stage III (Moderate) - 16-40

Stage IV (Severe) - >40

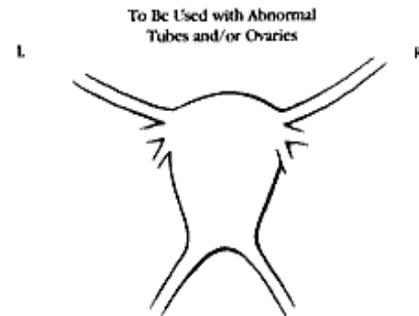
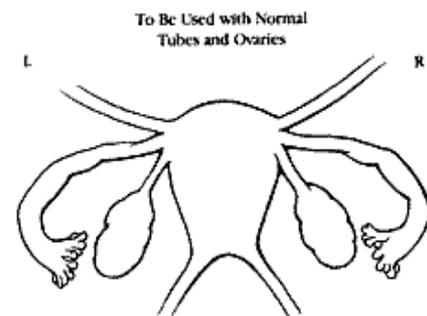
Total \_\_\_\_\_      Prognosis \_\_\_\_\_

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	<1cm	1-3cm	>3cm	
	Superficial	1	2	4	
Deep	2	4	6		
OVARY	R Superficial	1	2	4	
	Deep	4	16	20	
	L Superficial	1	2	4	
	Deep	4	16	20	
	POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION	Partial	Complete		
		4	40		
OVARY	ADHESIONS	<1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	>2/3 Enclosure	
		R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16	
	L Filmy	1	2	4	
	Dense	4	8	16	
	TUBE	R Filmy	1	2	4
		Dense	4*	8*	16
		L Filmy	1	2	4
		Dense	4*	8*	16

\*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.

Additional Endometriosis: \_\_\_\_\_

Associated Pathology: \_\_\_\_\_



### EXAMPLES & GUIDELINES

STAGE I (MINIMAL)



PERITONEUM  
Superficial Endo = 1-3cm - 2

R OVARY  
Superficial Endo = <1cm - 1  
Filmy Adhesions = <1/3 - 1

**TOTAL POINTS 4**

STAGE II (MILD)



PERITONEUM  
Deep Endo = >3cm - 6

R OVARY  
Superficial Endo = <1cm - 1  
Filmy Adhesions = <1/3 - 1

L OVARY  
Superficial Endo = <1cm - 1

**TOTAL POINTS 9**

STAGE III (MODERATE)



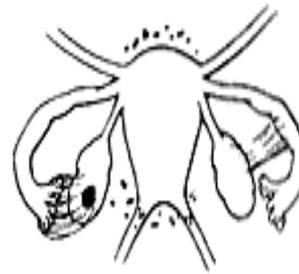
PERITONEUM  
Deep Endo = >3cm - 6

CULDESAC  
Partial Obliteration - 4

L OVARY  
Deep Endo = 1-3cm - 16

**TOTAL POINTS 26**

STAGE III (MODERATE)



PERITONEUM  
Superficial Endo = >3cm - 3

R TUBE  
Filmy Adhesions = <1/3 - 1

R OVARY  
Filmy Adhesions = <1/3 - 1

L TUBE  
Dense Adhesions = <1/3 - 16\*

L OVARY  
Deep Endo = <1cm - 4  
Dense Adhesions = <1/3 - 4

**TOTAL POINTS 29**

STAGE IV (SEVERE)



PERITONEUM  
Superficial Endo = >3cm - 3

L OVARY  
Deep Endo = 1-3cm - 32\*\*  
Dense Adhesions = <1/3 - 8\*\*

L TUBE  
Dense Adhesions = <1/3 - 8\*\*

**TOTAL POINTS 51**

\*Point assignment changed to 16  
\*\*Point assignment doubled

STAGE IV (SEVERE)



PERITONEUM  
Deep Endo = >3cm - 6

CULDESAC  
Complete Obliteration - 40

R OVARY  
Deep Endo = 1-3cm - 16  
Dense Adhesions = <1/3 - 4

L TUBE  
Dense Adhesions = >2/3 - 16

L OVARY  
Deep Endo = 1-3cm - 16  
Dense Adhesions = >2/3 - 16

**TOTAL POINTS 114**



# TEORIE EZIOPATOGENETICHE

## T. Metastatiche

Impianto di E. da mestruazione retrograda (Sampson, 1921)

Diffusione per via linfatica

Disseminazione per via venosa

Disseminazione iatrogena (manovre chirurgiche)

## T. dell'origine in situ

Evoluzione da residui paramesonefrici (dotti di Muller)

Evoluzione da residui mesonefrici (d. di Wolff o Gartner)

Metaplasia dell'epitelio celomatico

Metaplasia ovarica

## T. dell'estensione diretta

Diffusione per contiguità



# TEORIE EZIOPATOGENETICHE

## T. Immunitaria

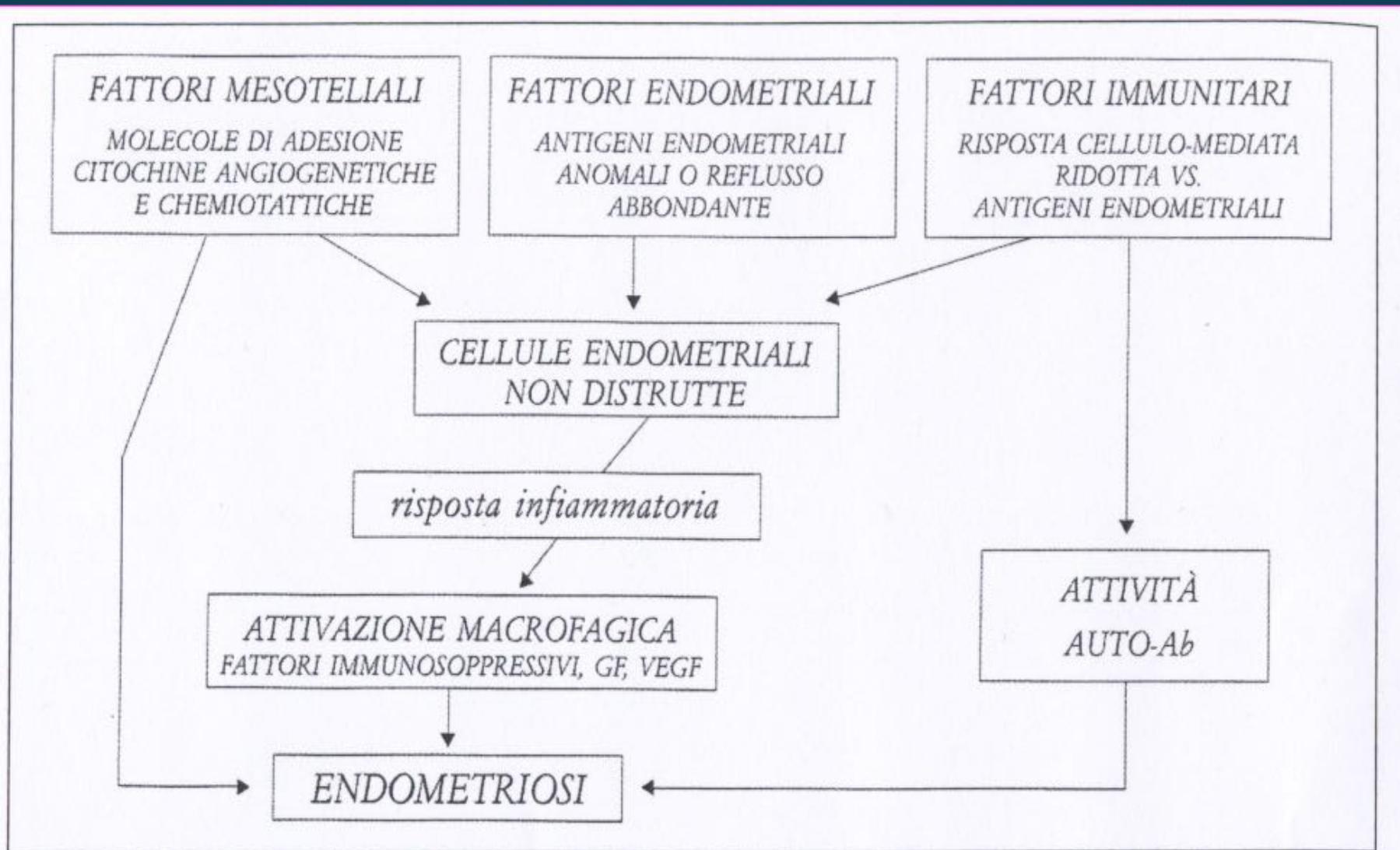
Patogenesi autoimmune (ipotesi di Weed, 1980)

- nelle pazienti con endometriosi ridotta risposta cellulo-mediata verso le cellule endometriali, deficit che sembrerebbe specifico verso antigeni dell'endometrio (alterata funzione delle NK)
- Probabile ridotta capacità di aggressione del materiale endometriale refluo da parte dei linfociti peritoneali

## T. Composita

probabilmente c'è una combinazione di cose. È stato dimostrato che la mestruazione retrograda può esserci in molte donne, fino al 90%. Quindi deve esistere qualche motivo per cui solo una piccola percentuale manifesta la malattia, probabilmente per fattori immunitari che non riescono a rimuovere le cellule endometriali peritoneali (vedi schema sotto).

Certamente c'è influenza anche di inquinanti alimentari/ambientali (ENDOCRINE DISRUPTORS) che, in soggetti predisposti, possono favorire l'endometriosi



**Figura 4.1.** La cascata eziopatogenetica dell'endometriosi. GF: fattori di crescita; VEGF: vascular endothelial growth factor.

# Estrogens and endometriosis: endocrine disruptor

*"An endocrine disruptor is an exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system"*

**DEHP=di-(2-ethylhexyl) phthalate**

**PFOS=Perfluorooctane sulfonate**

*DEHP is plasticizer in flexible polyvinylchloride (PVC) formulations*

*PFOS is global pollutants that bioaccumulate into food chain*

*sex steroid hormone-like action on endometrium*



toys



food and water



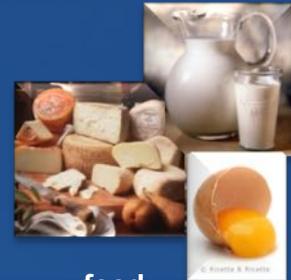
plastic



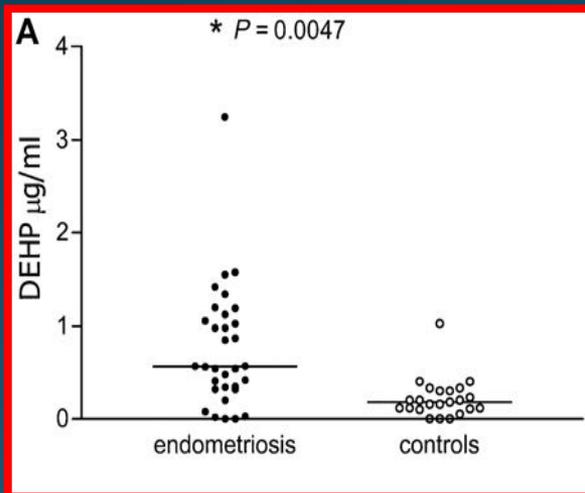
cosmetics



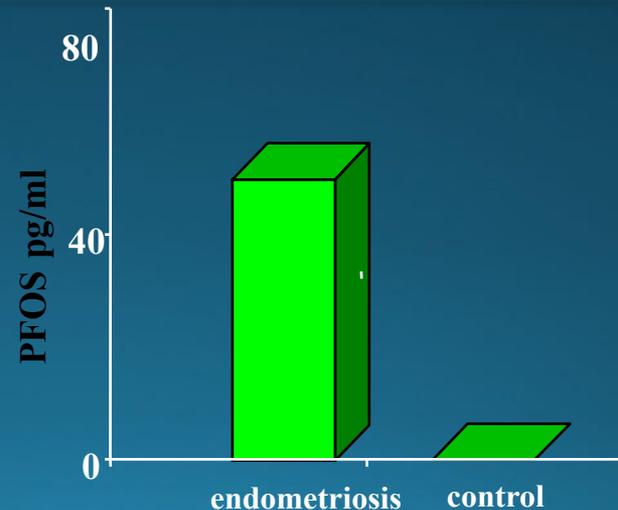
water



food

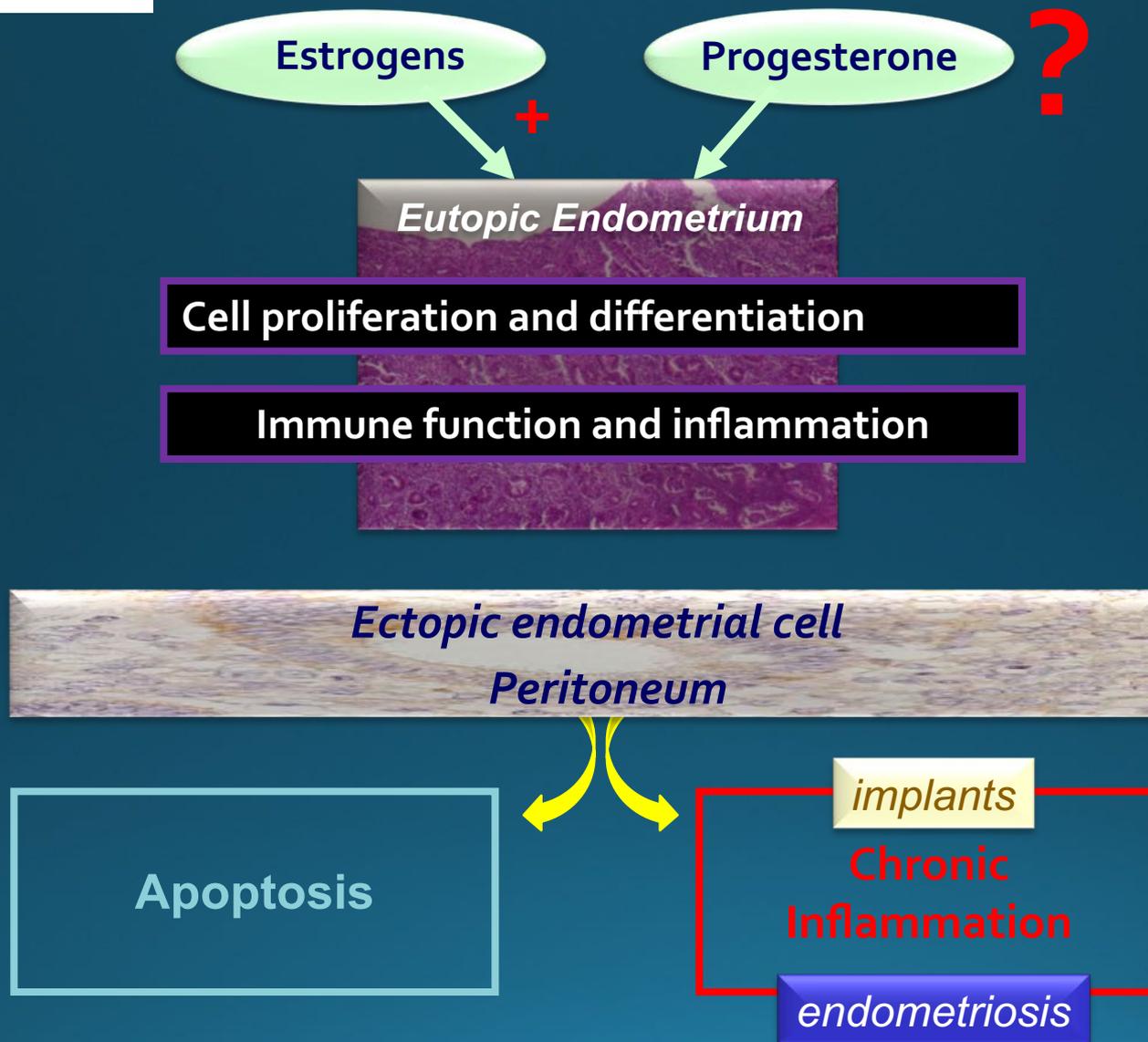


*Cobellis et al, Hum Reprod 2003*



*Luisi S et al, Fertil Steril 2008*

# Pathogenesis of endometriosis

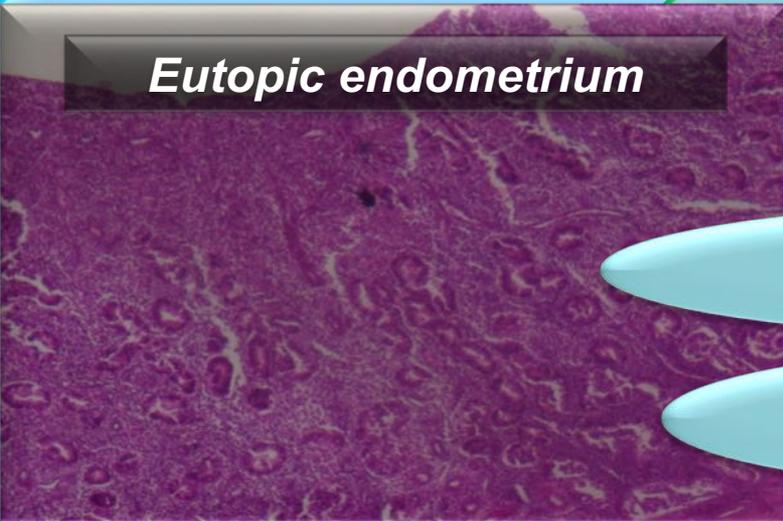


Genetic/epigenetic influences

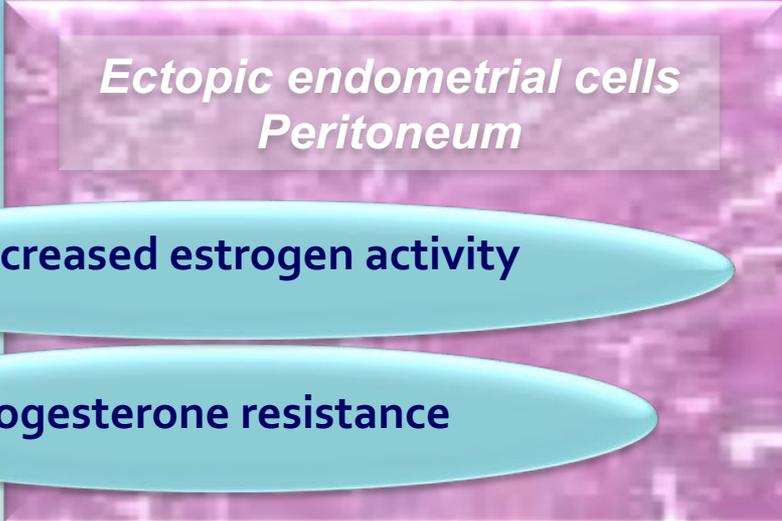
# Pathogenesis of endometriosis

The main pathogenetic mechanisms of endometriosis is sex hormone dependent

*Eutopic endometrium*



*Ectopic endometrial cells  
Peritoneum*



Increased estrogen activity

Progesterone resistance

# Which are the risk factors?

**Genetic factors**

**Nulliparity**

**Hormonal factors**

**Menstrual disorders**

**Environmental disruptors**

**Body weight**



# LOCALIZZAZIONI

Peritoneo pelvico

Ovaie

Rivestimento tubarico e uterino

Legamenti utero-sacrali

Setto retto-vaginale

Intestino

Cervice

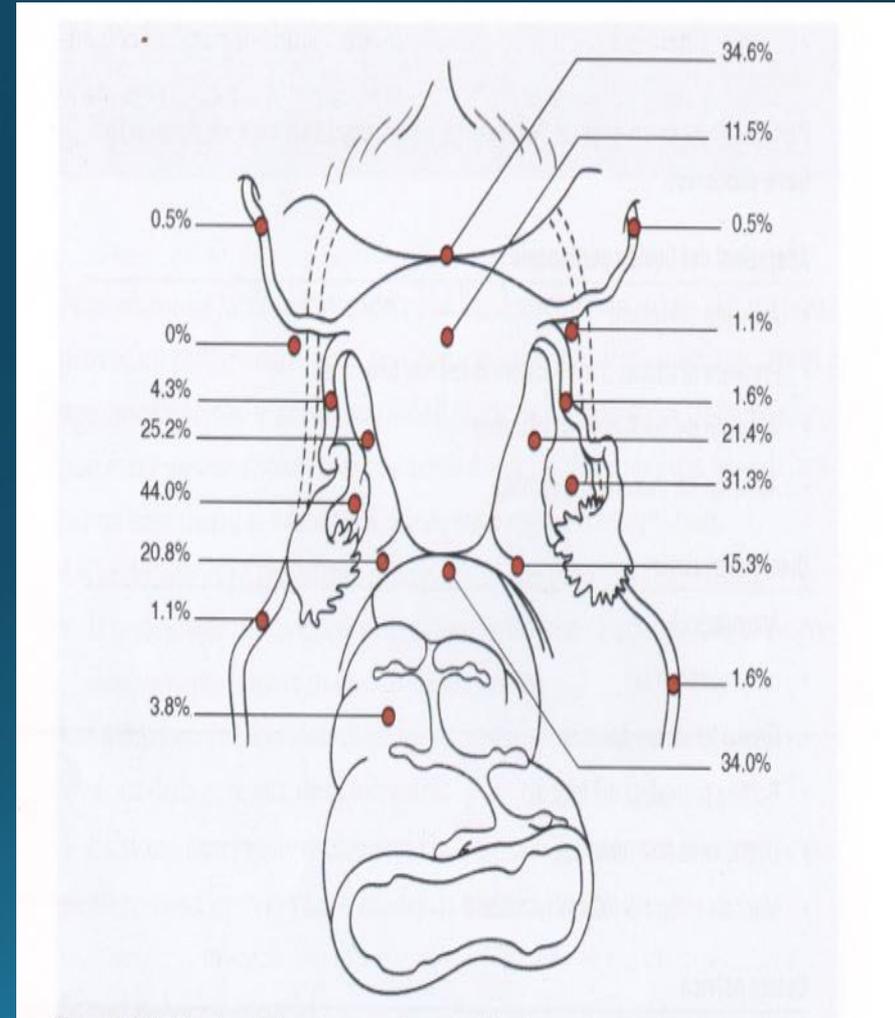
Vagina

Vulva

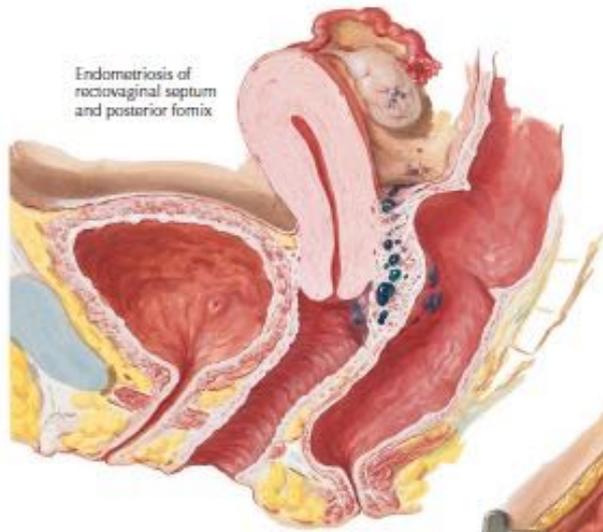
Parete vescicale

Cicatrici chirurgiche

Altre



Endometriosis of rectovaginal septum and posterior fornix



Diffuse pelvic endometriosis: ruptured endometrial (chocolate) cyst

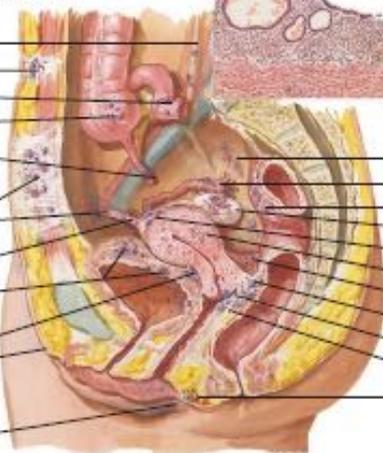


Hemisection of ovary with endometrial cysts and corpus luteum

Microscopic section through lining of endometrial cyst of ovary



- Ureter
- Umbilicus
- Small bowel
- Cecum
- Appendix
- Laparotomy scar
- Inguinal ring
- Round ligament
- Bladder
- Uterovesical fold
- Groin
- Vulva and Bartholin's gland

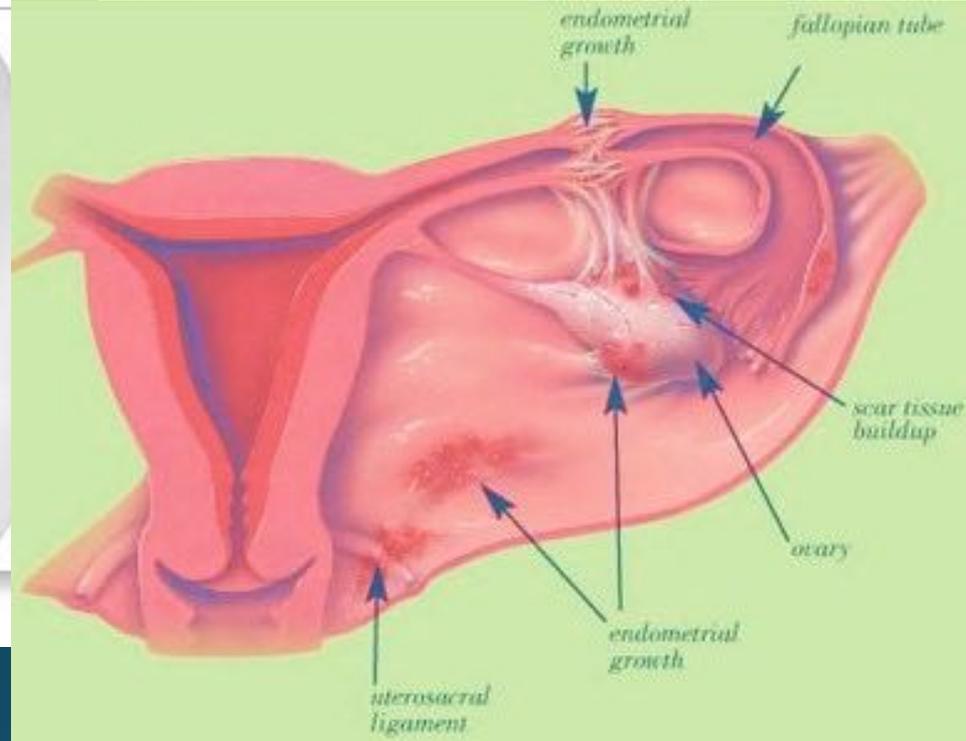
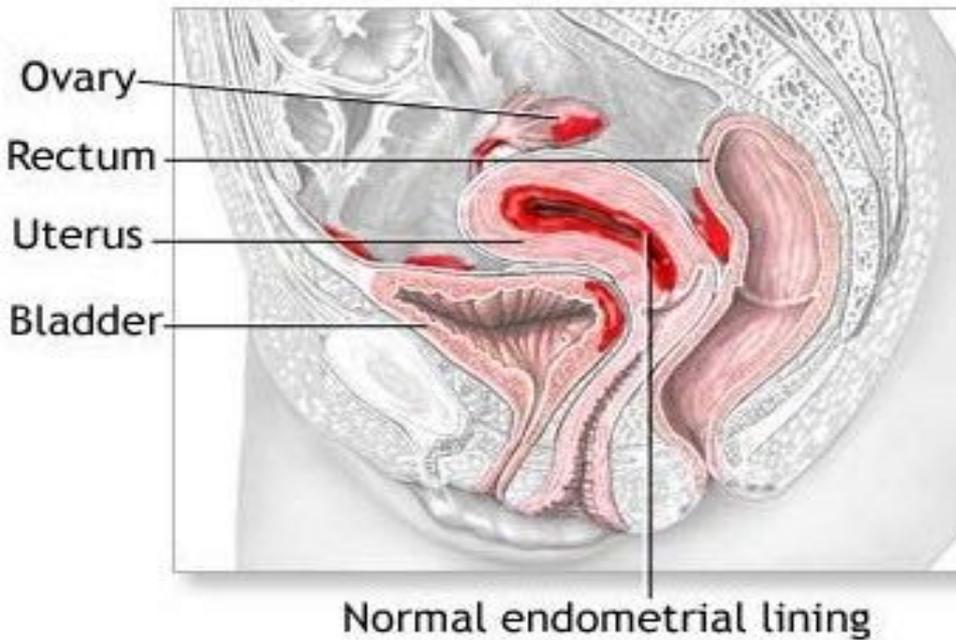


- Pelvic peritoneum
- Fallopian tube
- Sigmoid colon
- Ovary
- Surface of uterus
- Myometrium (adenomyosis)
- Uterosacral ligament
- Rectovaginal septum
- Cervix
- Vagina
- Perineum

Possible sites of distribution of endometriosis

*F. N. N.*

## Common sites for endometrial growths in red



Si può localizzare a tutta la pelvi, in particolare cercarla a livello del Douglas/legamenti utero-sacrali, ovaie. Possibile una localizzazione su tutti gli organi della cavità addominale.

Attenzione alle localizzazione più occulte come la vescica e il setto retto-vaginale, i fornici vaginali e la cervice. In questo caso neanche si vedranno con la laparoscopia diagnostica.



# ANATOMIA PATOLOGICA

## Macroscopica:

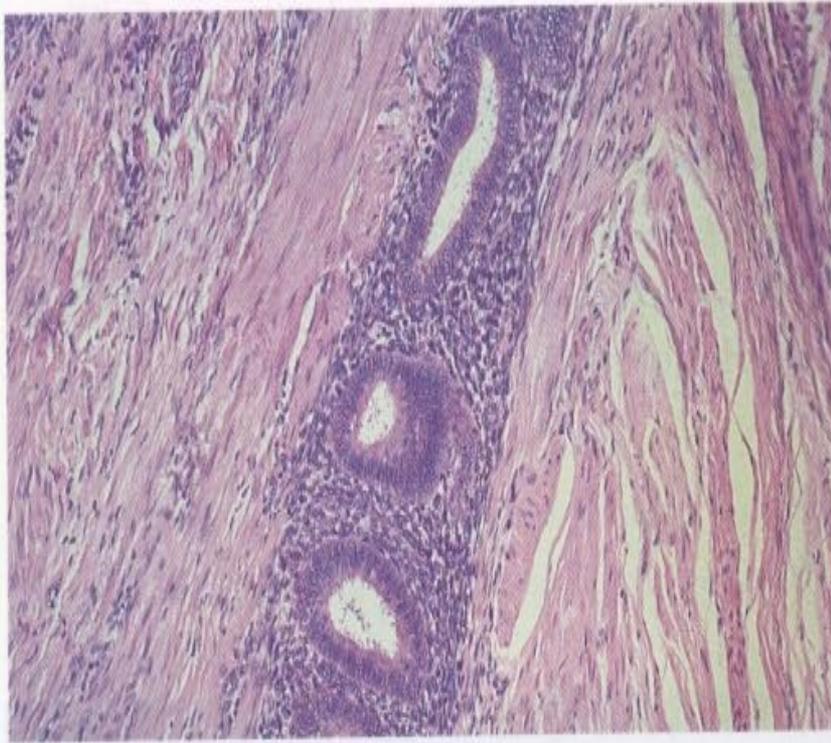
Lesioni di aspetto polimorfo

- Noduli bottonuti rossastri
- Noduli giallo-marroni
- Noduli bluastri
- Aree di fibrosi bruno-biancastre
- Formazioni cistiche (cisti "cioccolato" o Endometrioma)

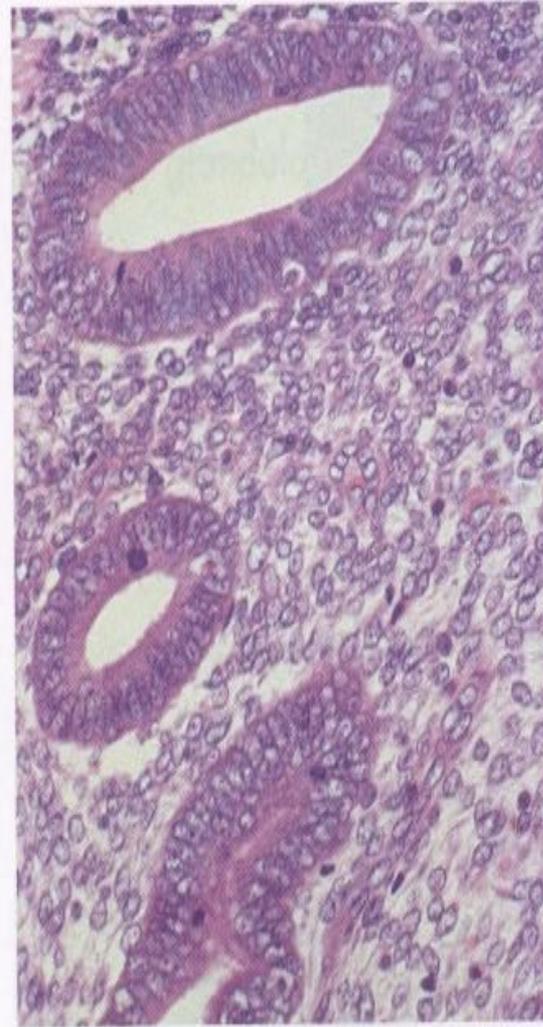
## Microscopica:

Può essere posta la diagnosi di endometriosi quando sono presenti almeno due dei seguenti criteri istologici:

- ghiandole endometriali
- stroma citogeno
- pigmento emosiderinico

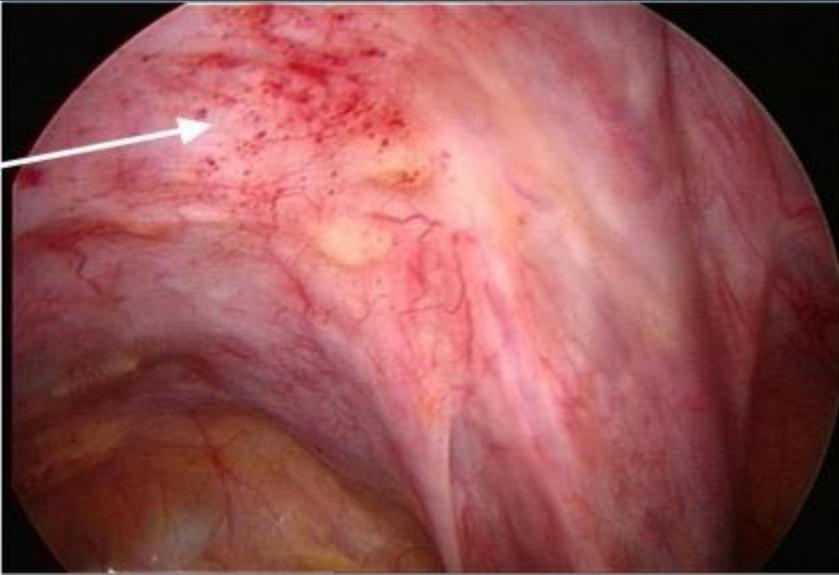
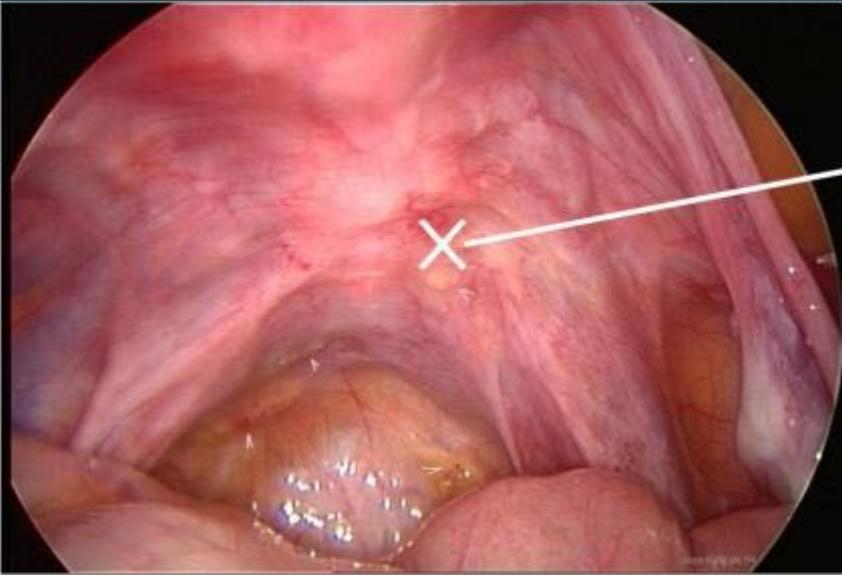
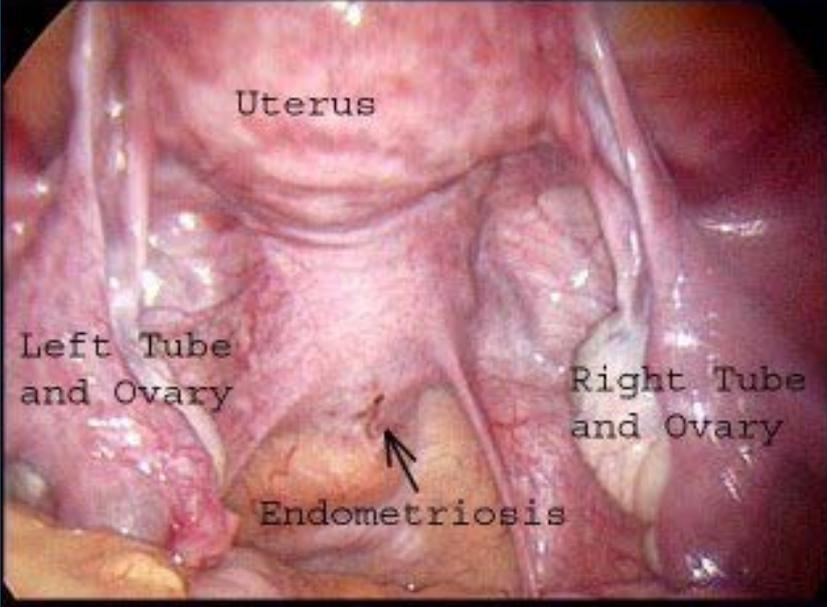
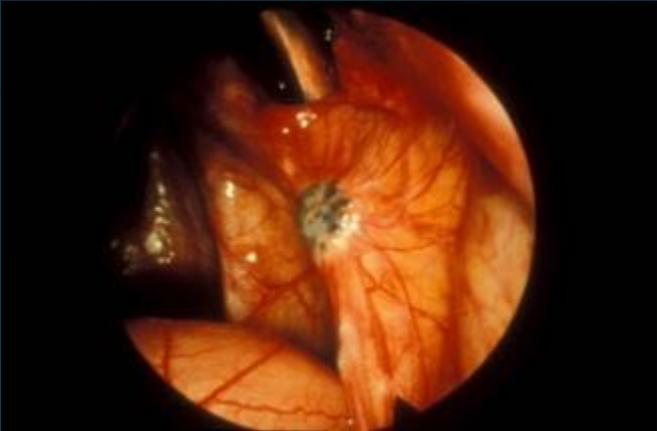


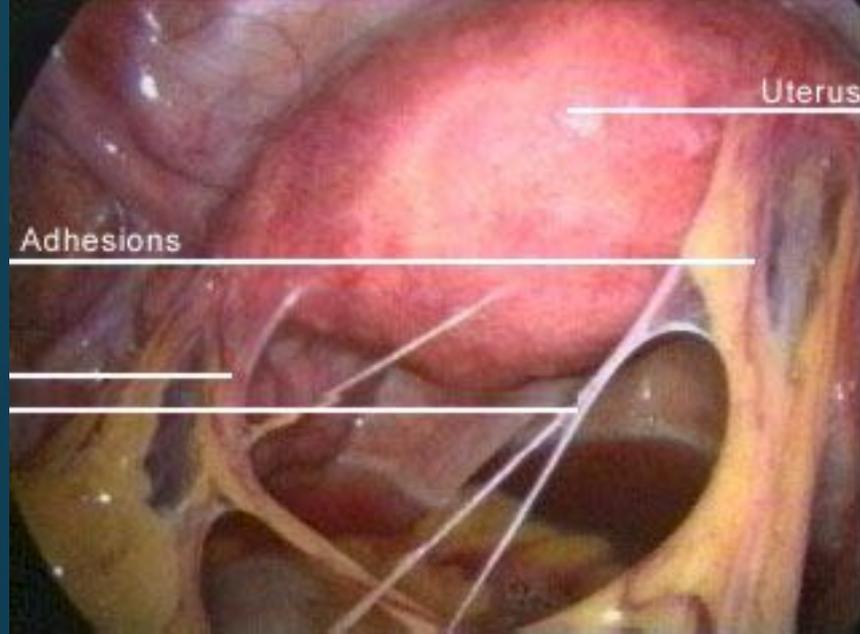
**Fig. 4.7** Endometriosi pelvica profondamente infiltrante. Le ghiandole e lo stroma sostituiscono il tessuto connettivo lasso dei setti fino ad arrivare al circostante tessuto fibromuscolare.



**Fig. 4.8** Endometriosi pelvica profondamente infiltrante. L'epitelio ghiandolare attivo presenta numerose mitosi ed è circondato da stroma ectopico ben differenziato.

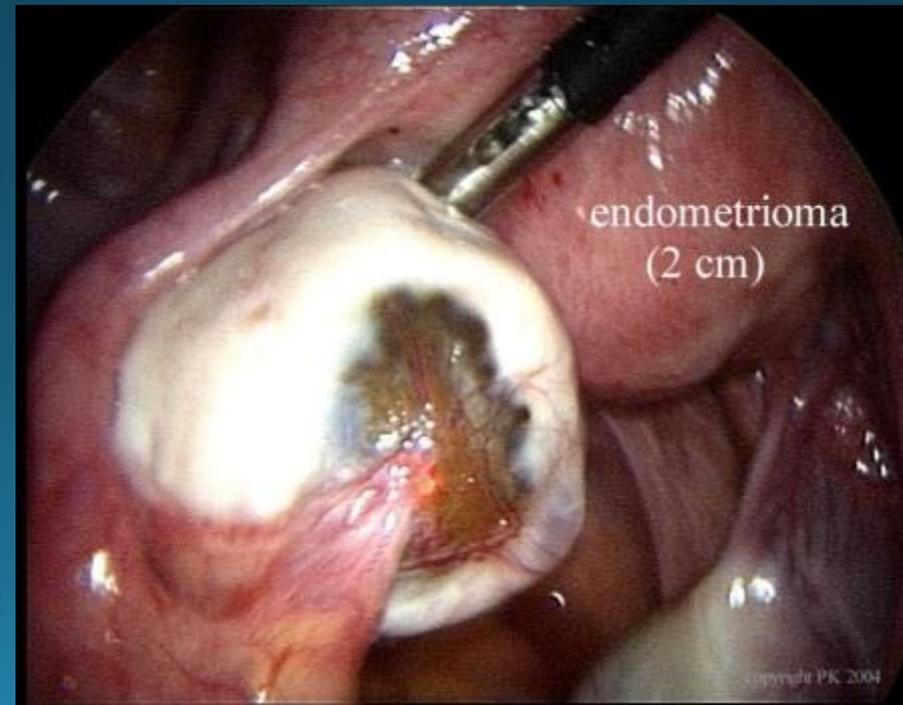
Macroscopicamente le lesioni endometriose si presentano come bottoni rossastri o bluastri...

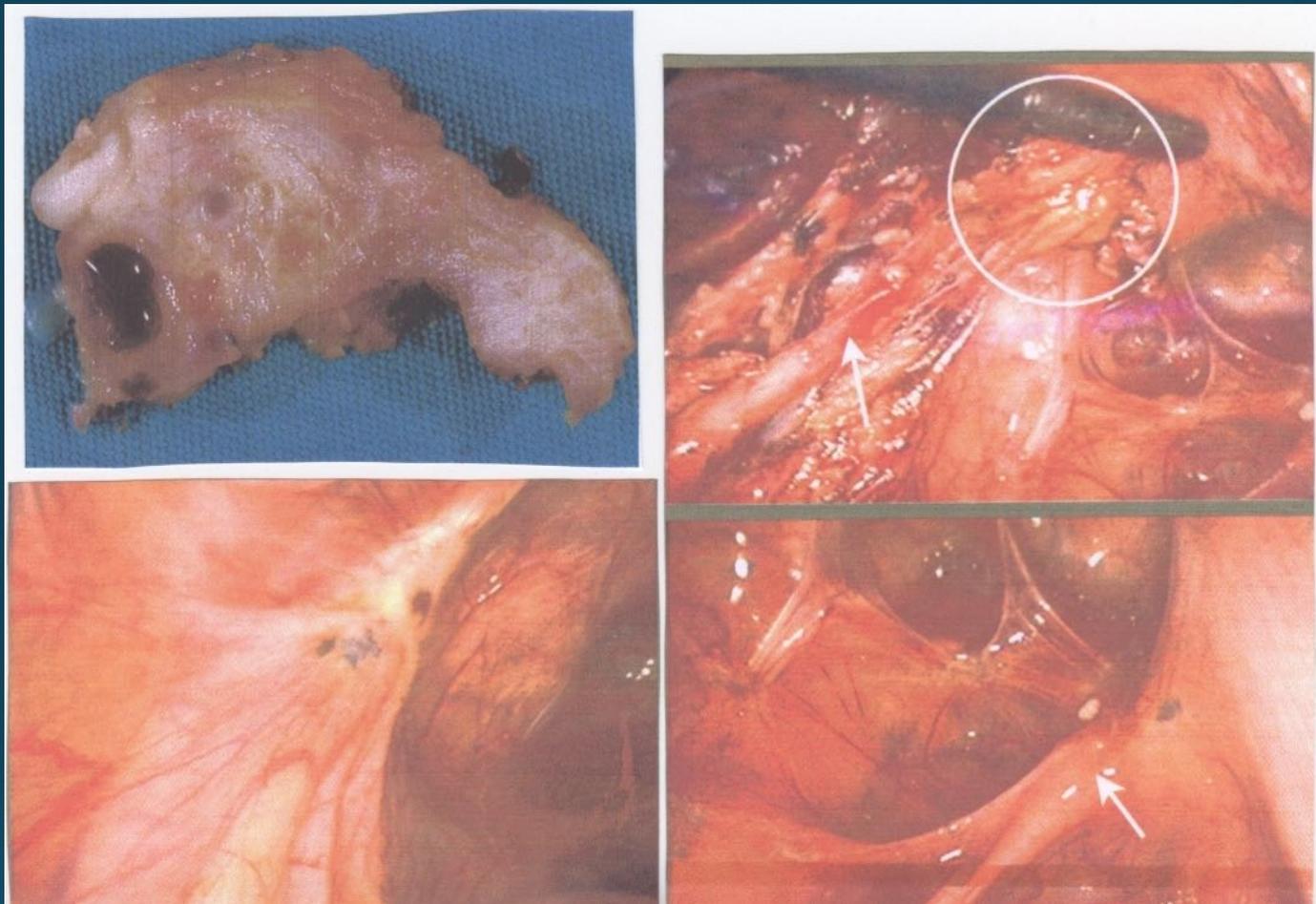




...retrazioni  
cicatriziali  
biancastre, briglie  
aderenziali...

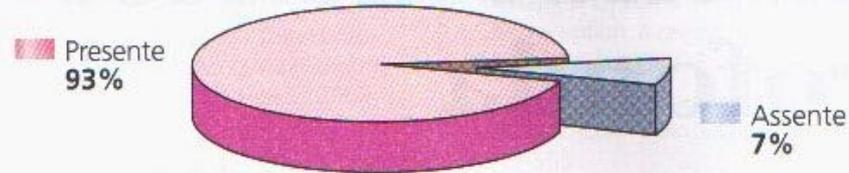
...o veri e propri endometriomi  
o cisti cioccolato, cioè raccolte  
cistiche a contenuto denso  
brunastro costituite da  
emosiderina ed altri prodotti di  
decomposizione del sangue.



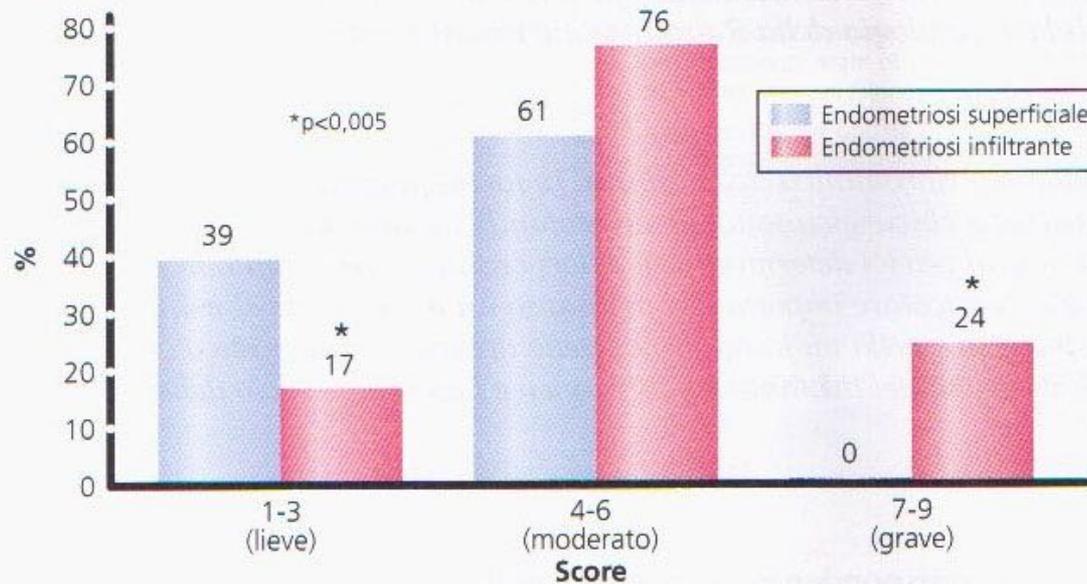


La diagnosi istologica di endometriosi è solitamente agevole, ma nei casi di lunga durata, è resa difficile dalla fibrosi e dalla risposta cicatriziale dei tessuti che può essere tale da oscurare la presenza del tessuto endometriale

### Prevalenza di dolore pelvico nelle pazienti con endometriosi



### Intensità della sintomatologia algica



Il dolore dell'endometriosi profonda è generalmente più significativo



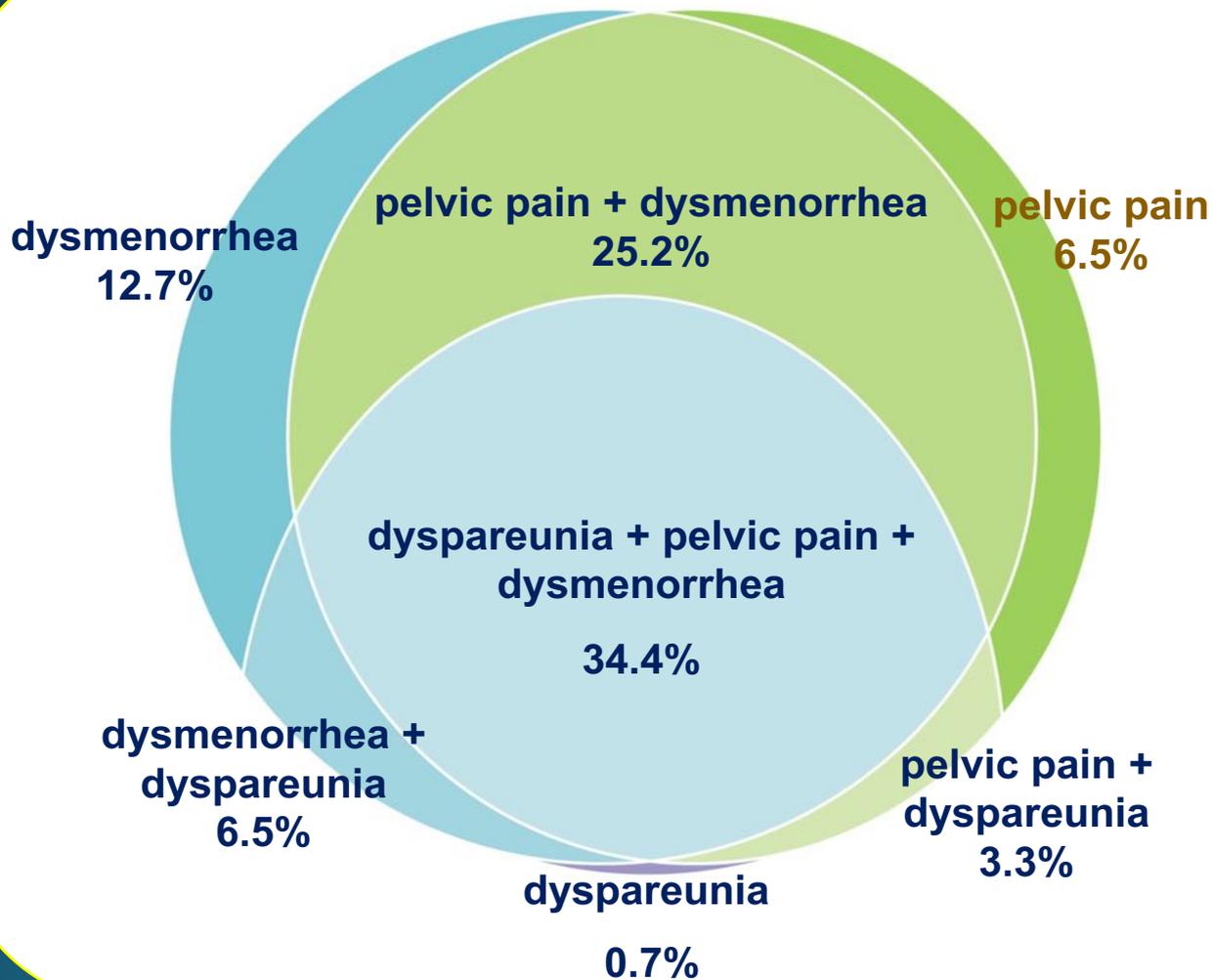
# SINTOMATOLOGIA

## Sintomi più comuni e più rappresentativi:

Dismenorrea tardiva/secondaria	60-90%
Dolore pelvico cronico non ciclico	30-60%
Infertilità	30-40%
Dispareunia	25-40%
Irregolarità mestruali	10-20%
Disuria/ematuria ciclica	1-2 %
Rettorragia - Dischezia	<1 %

# Which are the most common symptoms?

## Prevalence and overlap of symptoms





# DIAGNOSI (Think endometriotic!)

## ■ Anamnesi: Età riproduttiva

Caratteristiche del ciclo mestruale

Anamnesi familiare per endometriosi

Infertilità

Lungo intervallo dall'ultima gravidanza

## ■ Sintomatologia (cardine diagnostico! NB: spesso ciclicità dei sintomi extragenitali della DIE, sperimentati in corrispondenza del ciclo mestruale!)

## ■ Esame obiettivo: dolorabilità alla visita ginecologica

sede e caratteristiche del dolore

palpazione di noduli

palpazione di masse annessiali

retroversione fissa dell'utero



# DIAGNOSI (Think endometriotic!)

## ■ Esami di Laboratorio

- CA-125 (aspecifico)

## ■ Esami clinici e strumentali

- Ecografia pelvica
- Ev. indagini in seconda istanza
  - Risonanza magnetica nucleare (RMN) (irrinunciabile per endometriosi profonda)
  - ECO vie urinarie (escludere nelle DIE coinvolgimento ureterale)
  - se sospetto coinvolgimento altri organi (cistoscopia, colonscopia, uroTC...)
- Laparoscopia (gold standard)

# Diagnosis of endometriosis

## Dosaggio CA-125



**Aumento del  
CA-125**

**Normalità  
del CA-125**

- ✓ Sensibilità 4%-100%
- ✓ Specificità 38%-100%

**Scarsa utilità per la diagnosi di  
endometriosi**

**Utilità per follow-up e diagnosi di recidiva**

**Scarsa utilità**



# Diagnosis of endometriosis



***Ultrasound***

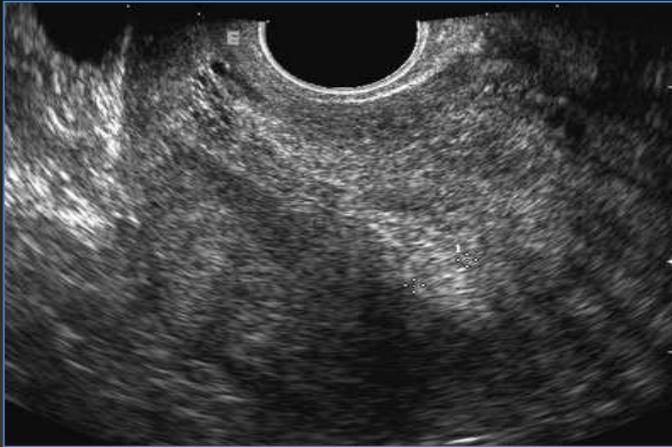
**Diagnosis of endometrioma**

**Pre-surgery evaluation**

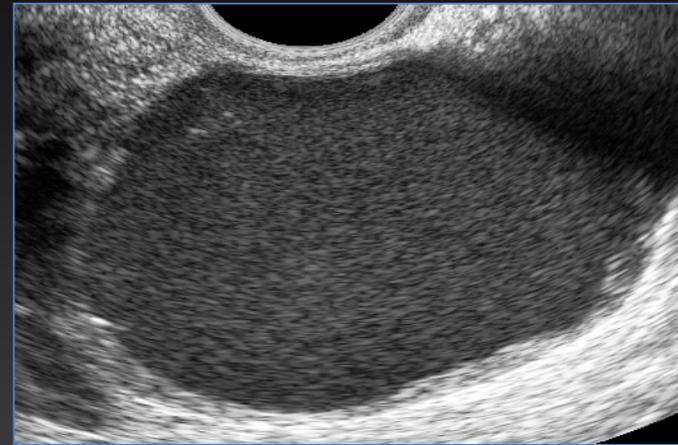
**Follow-up**

# DIAGNOSI ECOGRAFICA

Adenomioidi



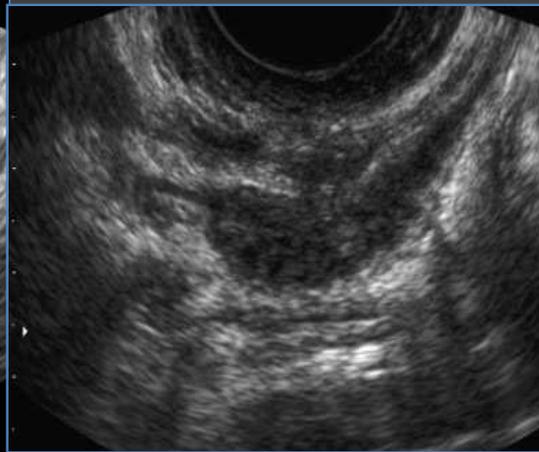
Endometriosi ovarica



Legamenti utero-sacrali



Setto rettovaginale, Intestino



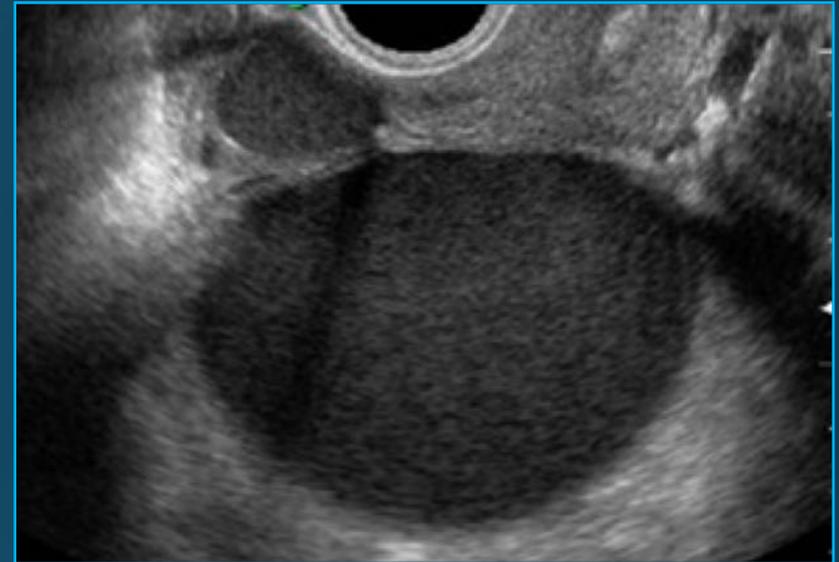
Vescicale



# Diagnosis of endometriosis

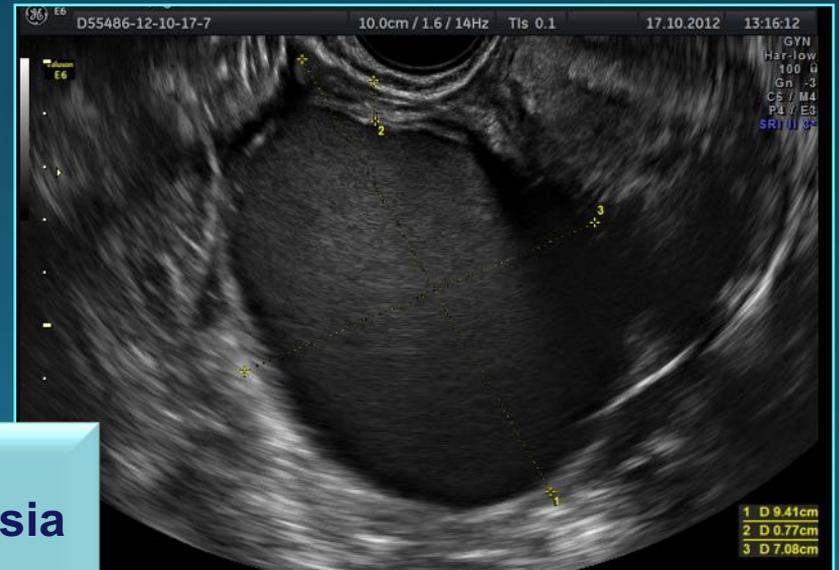


**Transvaginal**



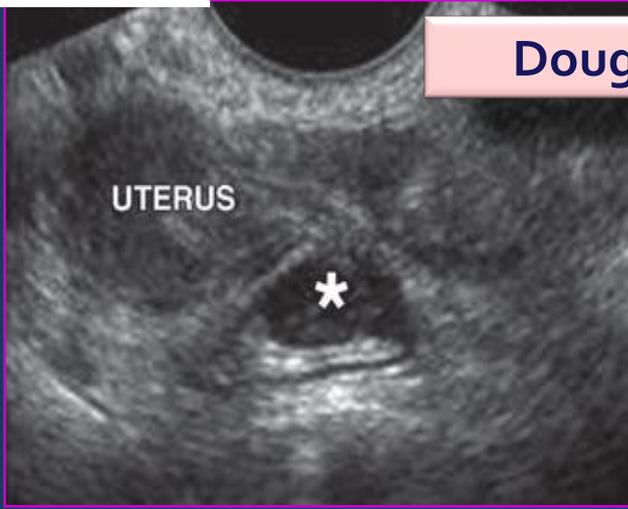
## *Cisti cioccolato*

*Il contenuto fluido-denso omogeneo della cisti endometriosa determina il tipico aspetto ecografico "a vetro smerigliato"*

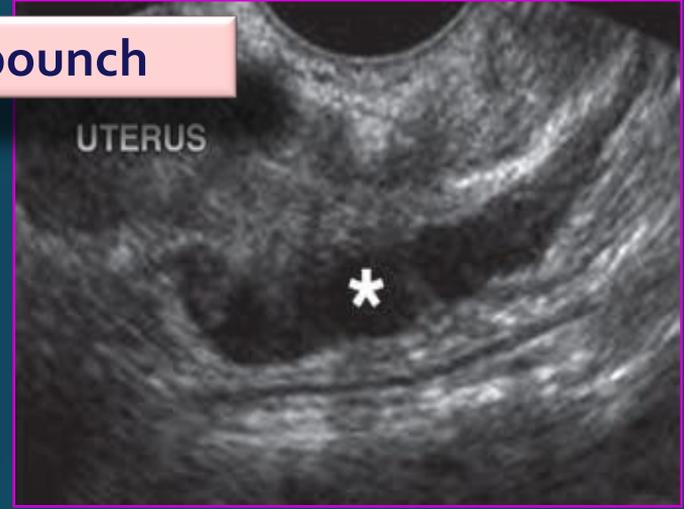


1. **Assenza di setti**
2. **Assenza di segni sospetti per neoplasia**
3. **Assenza di segni acuti di emorragia**

# Diagnosis of DIE



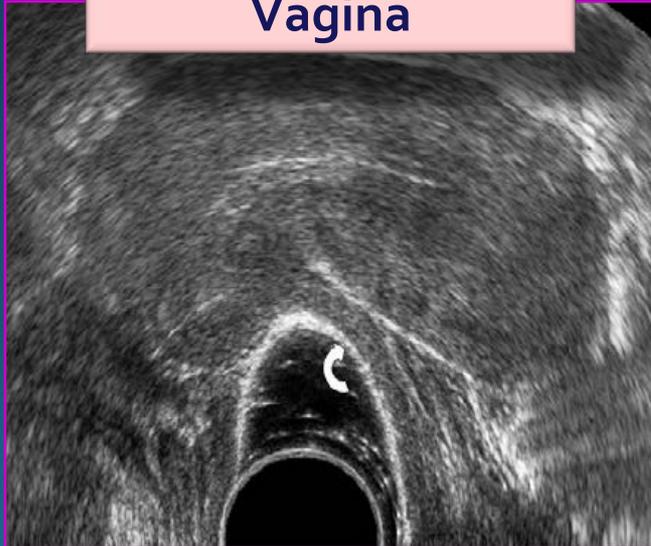
Douglas pouch



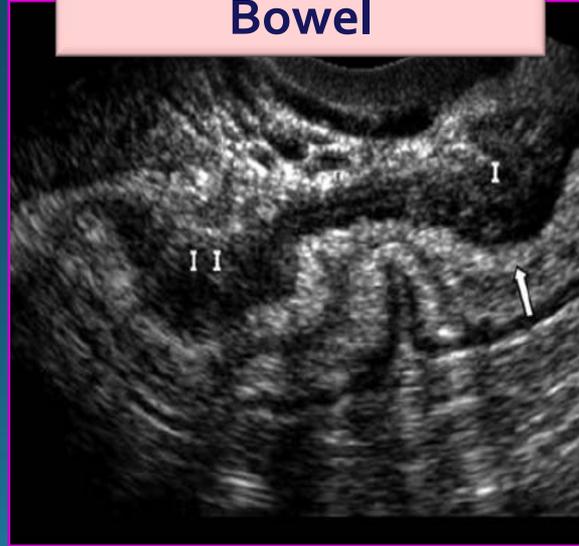
Bladder



Vagina



Bowel

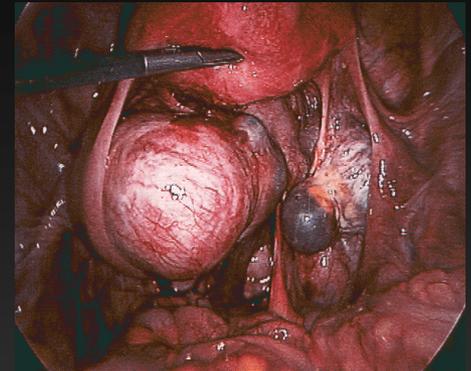


## What is the 'gold standard' diagnostic test?

Laparoscopy is the gold standard diagnostic test

A

Systematic  
review of  
diagnostic  
tests



## How reliable is imaging for diagnostic purpose?

- Transvaginal ultrasound (TVS) is a useful tool both to make and to exclude the diagnosis of ovarian endometrioma and DIE. Compared with laparoscopy it has a limited value in diagnosing peritoneal endometriosis
- TVS may have a role in the diagnosis of disease involving the bladder or rectum and in the assessment of the disease extent



Royal College of  
Obstetricians and  
Gynaecologists

Setting standards to improve women's health

A

Systematic  
review of  
diagnostic  
tests



# Diagnosis of endometriosis



*Doubtful cases*

*Extrapelvic lesions*

*Adhesions*

*Disease stadiation*

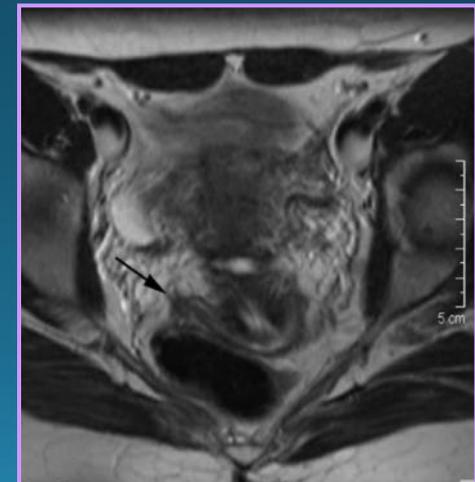
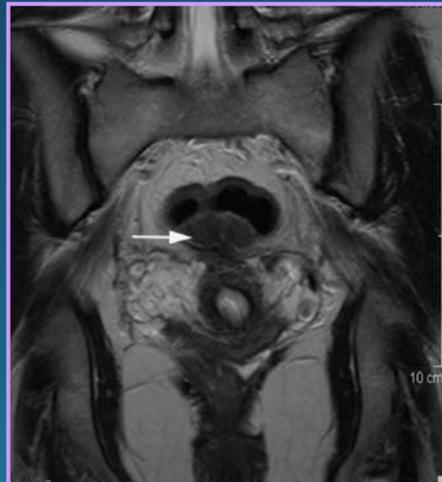
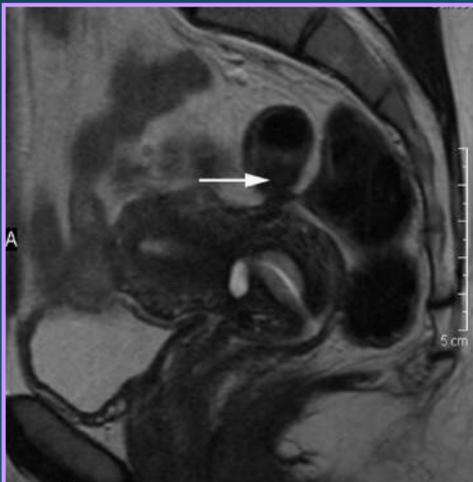
*Pre-surgery evaluation*

***MRI is recommended for doubtful cases and for suspected extrapelvic lesions and adhesions***

*Abrao MS et al, Hum Reprod 2007*



**MRI**





# LAPAROSCOPIA DIAGNOSTICA

## *Come cercare l'endometriosi laparoscopicamente?*

A good quality laparoscopy should include systematic checking of

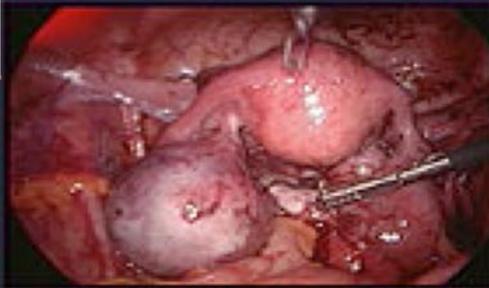
- 1) the uterus and adnexa,
- 2) the peritoneum of ovarian fossae, vesico-uterine fold, Douglas and pararectal spaces,
- 3) the rectum and sigmoid (isolated sigmoid nodules),
- 4) the appendix and caecum and
- 5) the diaphragm.

An appropriate preoperative clinical evaluation could prevent clinicians from overlooking deep endometriosis outside the peritoneal cavity or retroperitoneal lesions. Therefore, the GDG recommends that clinicians should assess ureter, bladder and bowel involvement by additional imaging if there is clinical suspicion of deep endometriosis, prior to further management.

**Diagnosi definitiva: laparoscopia + esame istologico,  
ma non è necessaria la laparoscopia diagnostica quando la diagnosi sia molto  
suggestiva a visita e altri esami.**

# Laparoscopia

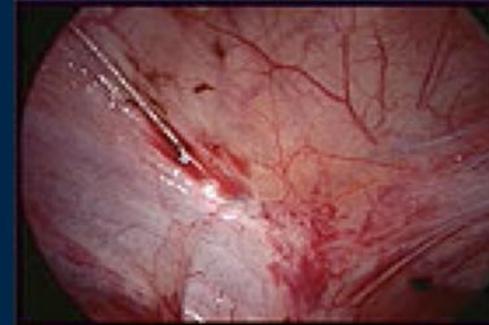
**ENDOMETRIOSI  
OVARICA**



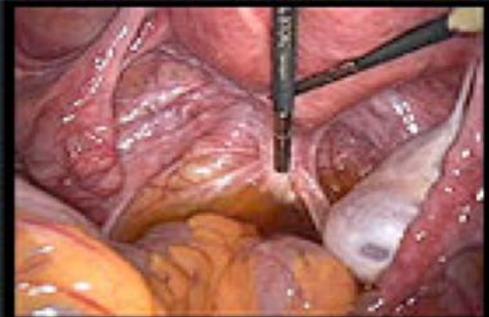
**ENDOMETRIOSI PERITONEALE  
SUPERFICIALE**



**ENDOMETRIOSI  
PERTITONEALE SUPERFICIALE**



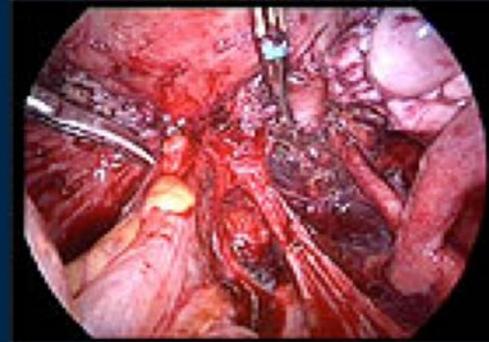
**ENDOMETRIOSI SETTO  
RETTO-VAGINALE**



**ENDOMETRIOSI DEL  
LEGAMENTO UTERO-SACRALE**



**ENDOMETRIOSI  
INTESTINALE**



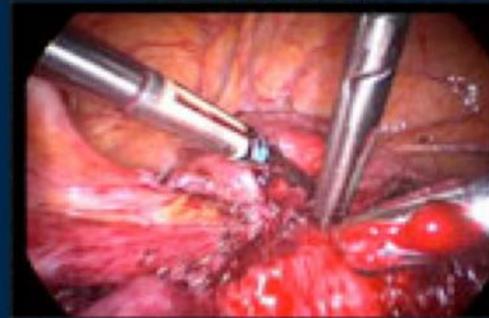
**ENDOMETRIOSI  
VESCICALE**



**ENDOMETRIOSI  
VESCICALE**



**ENDOMETRIOSI  
VESCICALE**





# DIAGNOSI DIFFERENZIALE

## Endometriosi e dolore pelvico acuto:

- Malattia infiammatoria pelvica (PID)
- Appendicite acuta
- Cisti ovariche (rottura, torsione, infezione)
- Gravidanza ectopica
- Cistiti

## Endometriosi e dolore pelvico cronico:

- Malattia infiammatoria pelvica cronicizzata
- Esiti aderenziali post-chirurgici o post-infettivi
- Varicocele pelvico
- Colite e diverticolite
- Dolore lombosacrale cronico
- Processi neoplastici organi addomino-pelvici

# Treatment of endometriosis

## Surgical

Removal of the  
lesions



Adesiolysis



## Medical

Hormonal

Non-hormonal



To reduce pain  
To restore fertility

# Perche' conservare?

CRONICA

RICORRENTE

BENIGNA

Scopo della terapia



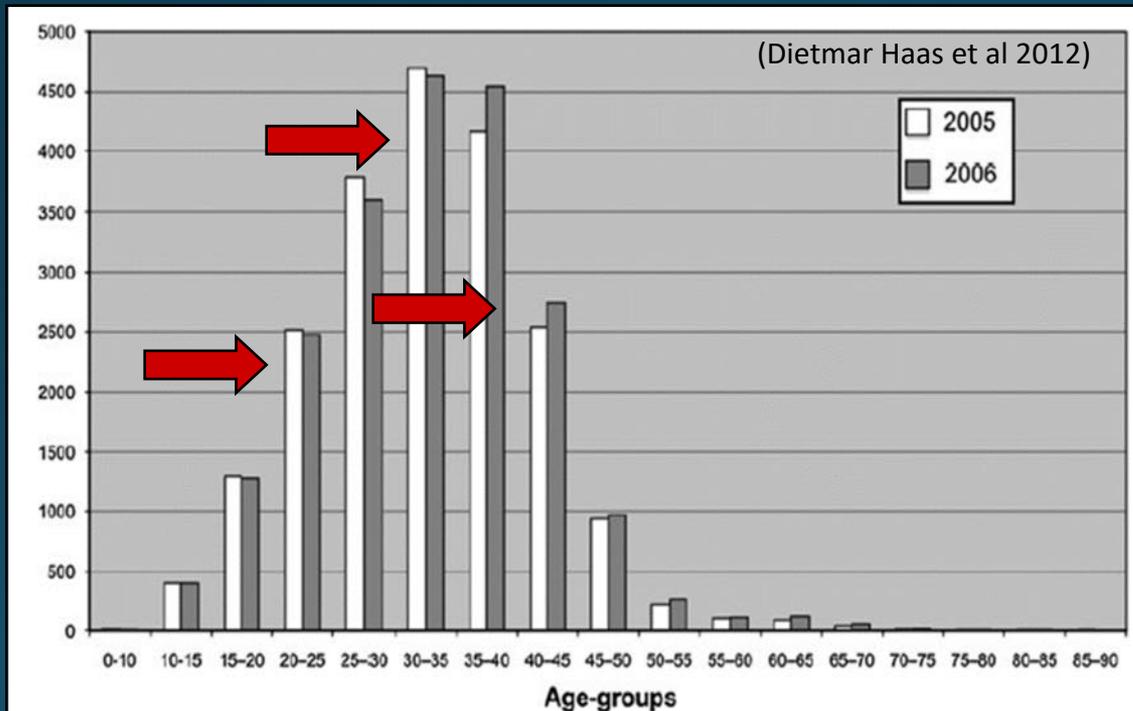
Guarigione  
definitiva

- Alleviare il DOLORE
- Ottimizzare la FERTILITA'
- Prevenire/trattare le COMPLICANZE

# Perche' conservare?

## DECORSO NATURALE

MALATTIA DELL'ETA' FERTILE  
CHE PUO' RECIDIVARE UNO O PIU' VOLTE



L'obiettivo di ogni  
profilo di trattamento  
è preservare il  
benessere psico-  
fisico della donna  
**RIDUCENDO IL  
NUMERO DI  
INTERVENTI  
CHIRURGICI**

# Trattamento Conservativo

Prevenzione

Terapia medica

Terapia chirurgica

PMA



# MANAGEMENT E TRATTAMENTO

Il **trattamento** deve assolutamente essere **personalizzato** e si basa su:

- Grado di severità della malattia (gravità soggettiva dei sintomi e qualità di vita)
- Età della paziente
- Presenza o meno di sterilità e desiderio riproduttivo (ed esistenza di altre cause concomitanti di sterilità)
- coinvolgimento di altri organi con sintomi conseguenti.



# PRINCIPI TERAPEUTICI DELLA CURA DELL'ENDOMETRIOSI

- L'endometriosi è una **malattia sostenuta dagli estrogeni**
- La **dismenorrea è il principale sintomo**, e si manifesta per lo sfaldamento dell'endometrio che si verifica ciclicamente.
- Il **dolore cronico da endometriosi, o «non ciclico»** è più facilmente riconducibile agli **esiti cicatriziali peritoneali viscerali**.
- I **sintomi** viscerali legati ad altri organi si manifestano più frequentemente **in corrispondenza della mestruazione**
- Anche se non c'è stretta corrispondenza fra gravità anatomica di malattia e sintomatologia è stato dimostrato che **l'asportazione chirurgica della malattia migliora nettamente l'outcome dolore**

# When a medical treatment is required?

*"Endometriosis should be viewed as a chronic disease that requires a life-long management plan with the goal of maximizing the use of medical treatment and avoiding repeated surgical procedures"*

**1 – To treat the early stage of the disease**

**2 – To prevent or in case of relapse  
(10-50 % after surgery)**

**3 – When surgery is controindicated or refused**



# TIPI DI FARMACI USATI PER LA CURA DELL'ENDOMETRIOSI

## a) Analgesici e FANS:

farmaci antiinfiammatori non steroidei riducono l'infiammazione e il rilascio dei mediatori dell'infiammazione e del dolore. Da usare al bisogno in caso di dolore.

## b) Androgeni:

Espletano la loro attività terapeutica riducendo i livelli ematici di estrogeni e progesterone (inibizione dell'ovulazione), inducendo pertanto l'endometrio ectopico all'atrofia.

## c) Estroprogestinici combinati monofasici:

Somministrati per indurre uno stato di PSEUDOGRVIDANZA. Sono la prima scelta per facilità di utilizzo e scarsi effetti collaterali. Possibile la somministrazione classica ciclica, ma se il problema è la dismenorrea è opportuno somministrarli in continuo. La mestruazione infatti induce lo sfaldamento e l'evento doloroso conseguente. Non sono stati visti rischi per la paziente a questo proposito

## d) progestinici:

Sono largamente utilizzati in terapia al fine di indurre una riduzione, progressiva seppur lenta, dei tessuti endometriocici ectopici, sino ad ottenere la completa atrofia degli stessi.

Lo IUD medicato al levonorgestrel (progestinico) trova impiego in particolare nella cura di adenomiosi ed endometriosi del setto retto-vaginale (azione paracrina)



# TIPI DI FARMACI USATI PER LA CURA DELL'ENDOMETRIOSI

## f) Analoghi del GnRh

Inducono una pseudomenopausa perché; inducono una down regulation e desensitizzazione dei recettori per il GnRH ipofisari → riduzione secrezione dei valori di LH e FSH → marcato ipoestrogenismo. Aspetti peculiari:

- Inducono amenorrea, ipoestrogenismo spinto con regressione dei sintomi e delle lesioni endometriosiche
- Comportano i molti effetti collaterali di una pseudomenopausa, difficili da tollerare soprattutto per le pazienti più giovani. Da considerare la netta riduzione della massa ossea e quindi assolutamente da evitare nelle adolescenti o nelle pazienti troppo giovani. Terapie non più lunghe di 6-9 mesi idealmente a cicli.

## e) Integratori con azione modulatrice dell'infiammazione

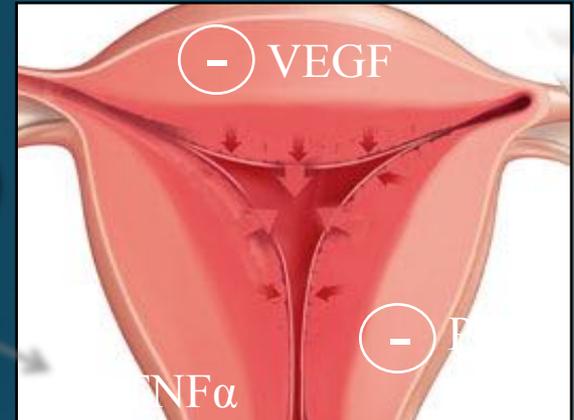
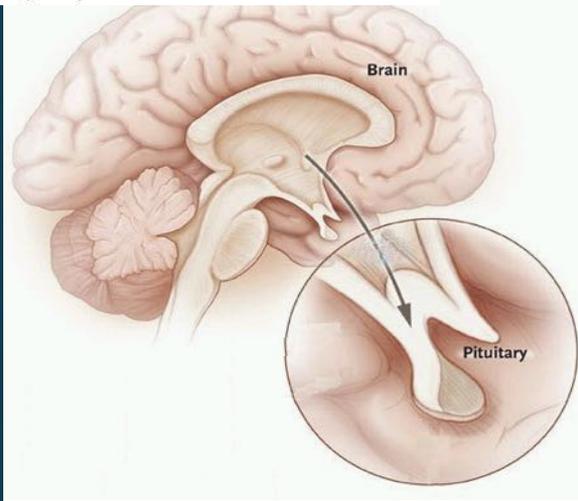
Sono privi di effetti collaterali, costano molto, non sono contraccettivi. Efficacia ancora in corso di validazione. Si può provare nelle pazienti che non possono/vogliono la pillola, assieme ai FANS (tipo quelle in cerca di una gravidanza).



# TIPI DI FARMACI USATI PER LA CURA DELL'ENDOMETRIOSI

Classe	Molecole	Vantaggi	Svantaggi
Analgesici FANS	Ibuprofene, Ketoprofene, Ketorolac	Efficaci nel 70% dei casi	aumentato rischio di emorragie gastrointestinali
Androgeni	Danazolo	Efficace sulla proliferazione del tessuto endometrioso	(somministrato per os) aumento ponderale, acne, irsutismo, seborrea, insulino-resistenza
Estroprogestinici combinati	- Etinilestradiolo (30 o 20 mcg) oppure Estradiolo Valerato - Progestinico (Levonorgestrel, Desogestrel, Etonogestrel, Gestodene, Drospirenone, Cloradinone Acetato, NOMAC)	Effetto contraccettivo Maneggevoli Basso costo Efficaci, in particolare sulla dismenorrea quando somministrati nel regime in continuo Efficaci sulla recidiva della malattia e dei sintomi post intervento	Usati off label nel trattamento dell'endometriosi Effetto contraccettivo Rischio di TVP, in presenza di fattori di rischio Spotting
Progestinici	Medrossiprogest. Ac. 100mg/di Desogestrel 75 mg/die Dienogest 2 mg/die IUD-Levonorgestrel	Efficaci sui sintomi Possibile l'uso in pazienti con fattori di rischio per TVP	Spotting
GnRH-analoghi	Leuprorelina Triptorelina Goserelina	Efficace sui sintomi e sulla recidiva di malattia Somministrazione mensile o trimestrale	Riduzione densità minerale ossea Effetti vasomotori Calo della libido Secchezza vaginale Azione Contraccettiva
Integratori con azione modulatrice dell'infiammazione	Palmitoiletanolamide + transpolidatina	Effetti collaterali e controindicazioni praticamente assenti Non hanno effetto contraccettivo	Costo elevato Efficacia non validata da ampi studi clinici

# Dienogest: a new progestin for endometriosis



The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada guideline for the diagnosis and management of endometriosis (2010)



Combined hormonal contraceptives, ideally administered continuously, should be considered as first-line agents.

IA

Administration of progestin alone (Dienogest 2 mg tablet once daily by mouth) – orally, intramuscularly, or subcutaneously – may also be considered a first-line therapy

IA

# Dienogest: a new progestin for endometriosis

## Dienogest

### Eutopic endometrium

Reduced cell proliferation

Reduction of bleeding

### Ectopic endometrium

Antiangiogenic effect:  
decreases VEGF

Immunomodulatory effect:  
decreases TNF $\alpha$

Anti-inflammatory effect:  
decreases PGs

↓ pain

Dienogest 2 mg/day may represent an effective long-term treatment option for women with endometriosis



## Recommendations

Clinicians are recommended to prescribe hormonal treatment [hormonal contraceptives (level B), progestagens (level A), anti-progestagens (level A), or GnRH agonists (level A)] as one of the options, as it reduces endometriosis-associated pain (Vercellini, et al., 1993, Brown, et al., 2012, Brown, et al., 2010).

A-B



- La terapia medica **non è citoreduttiva** → non è curativa
- Alla sospensione la patologia riprende attività → dev'essere somministrata **a lungo termine**
- Le diverse terapie ormonali hanno **efficacia** sul dolore

**La terapia Progestinica e Estroprogestinica è sicura, efficace, poco costosa e può essere somministrata per lunghi periodi di tempo**

# TERAPIA CONSERVATIVA PAZIENTE: Perimenopausa

## MAGGIORE RISCHIO ONCOLOGICO?

Endometrioma in perimenopausa e menopausa ha un rischio oncologico aumentato  
Il rischio aumenta con l'aumentare dell'età della paziente alla diagnosi (<45 aa) e delle dimensioni della cisti (35% se 6-9 cm, 65% se > o = 9 cm)

Kobayashi et al. , 2008

Endometrioma ha spesso caratteristiche atipiche → diagnosi differenziale spesso difficoltosa

Van Holsbeke et al. 2010

**L'endometriosi non aumenta il rischio di cancro in generale, ma sembrerebbe essere presente un' aumentata associazione fra endometriosi e gli istotipi "endometrioidi" e "a cellule chiare" del carcinoma ovarico.**

**TRATTAMENTO DI PRIMA SCELTA → CHIRURGICO (Polizos et al. 2011)**



# TERAPIA CHIRURGICA

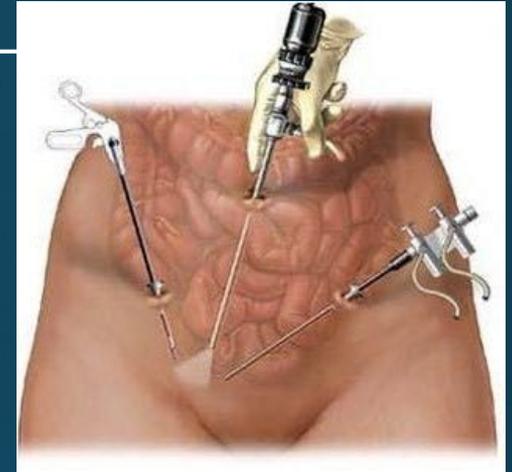
QUASI SEMPRE LAPAROSCOPICA

CONSERVATIVA vs DEMOLITIVA

PUÒ RICHIEDERE UN APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE  
(resezioni intestinali, coinvolgimento uretero-vescicale)

PER LA DIE → INTERVENTI MOLTO COMPLESSI

CHIRURGIA AD ALTO RISCHIO DI COMPLICANZE (lesioni  
ureterali/vescicali/intestinali)

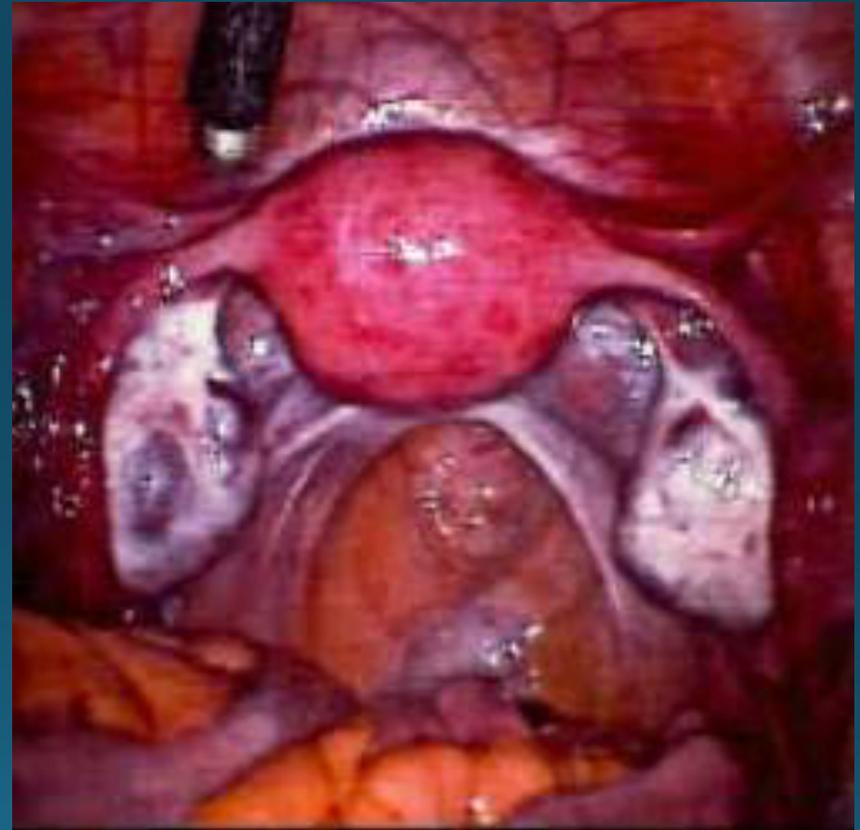


# Surgical Management

Conservative surgery:  
restoration of anatomy

Indications:

- Reproductive age
- Pregnancy desire

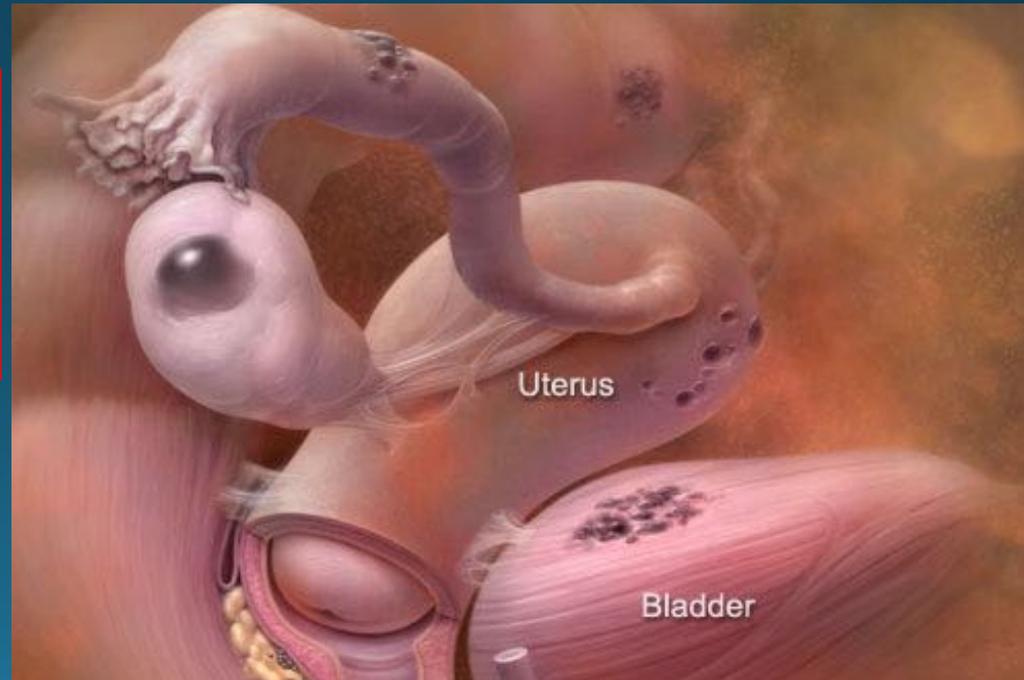


# Surgical Management

*Definitive surgery: bilateral oophorectomy, removal of the uterus and fallopian tubes and, ideally, excision of all visible endometriotic nodules and lesions*

## Indications:

- previous surgery failure
- no pregnancy desire



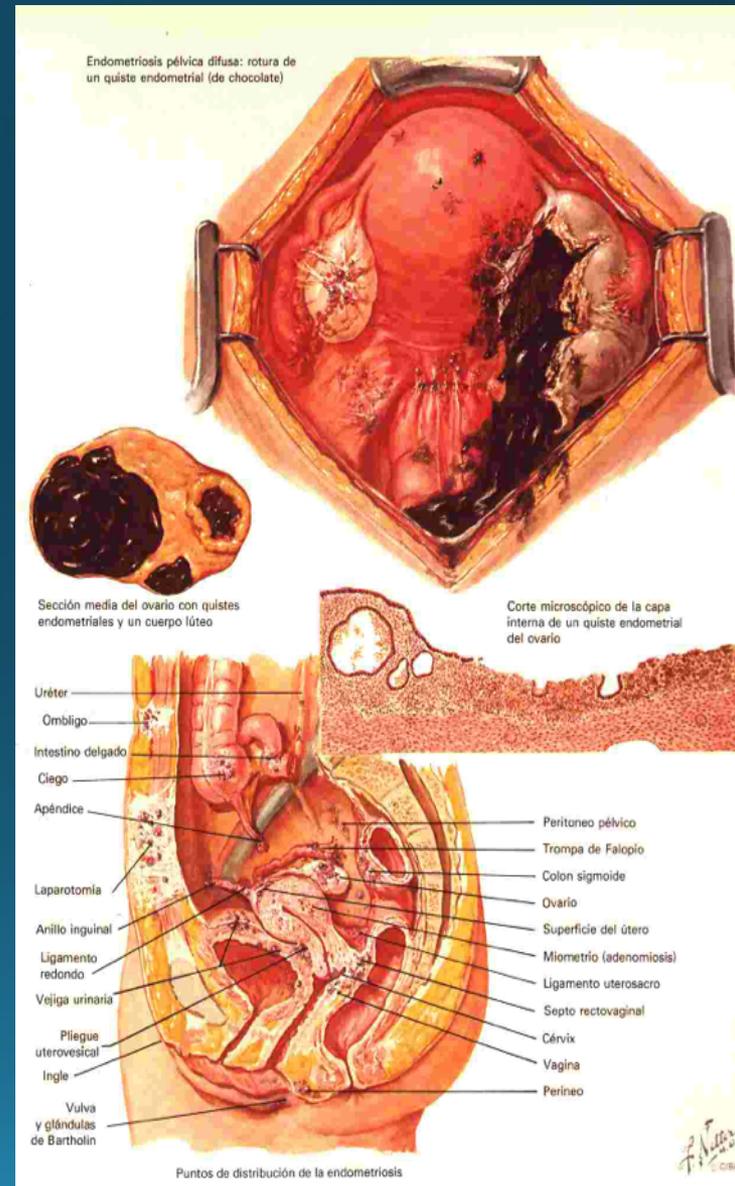
# Surgical Management

## *Endometrioma:*

- excision of the cyst wall
- drainage and coagulation of the cyst bed

*Excision provides better pain relief and a reduced recurrence rate*

It is important to consider the patient's desire for fertility in order to determine the level of intervention



# TIMING

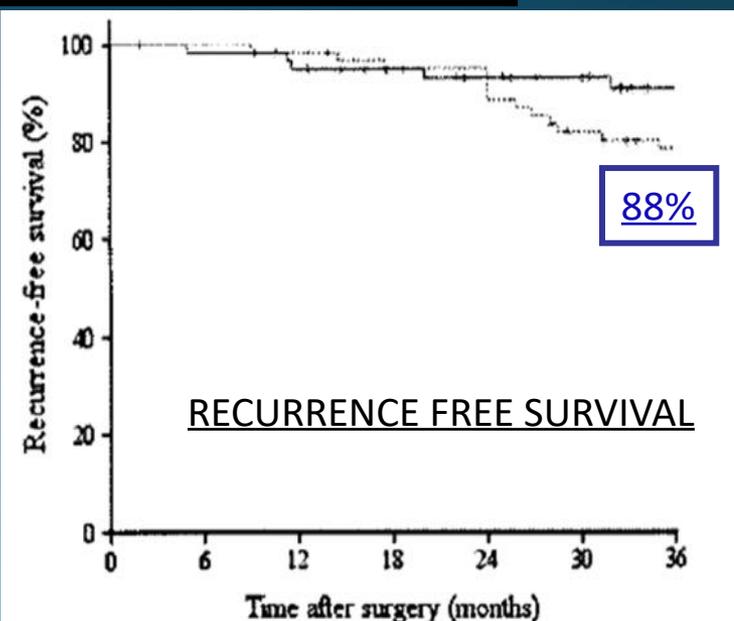
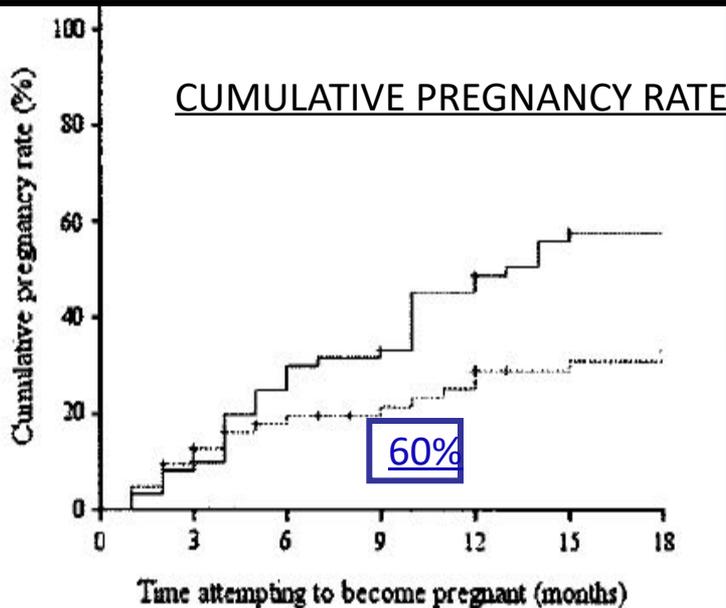
## RICERCA DI GRAVIDANZA

Il "pregnancy rate" risulta più elevato nelle pazienti operate per endometriosi che cercano una gravidanza immediatamente dopo la chirurgia rispetto a quelle che la cercano dopo 1 anno

Vercellini et al, Reprod Biomed Online 2010

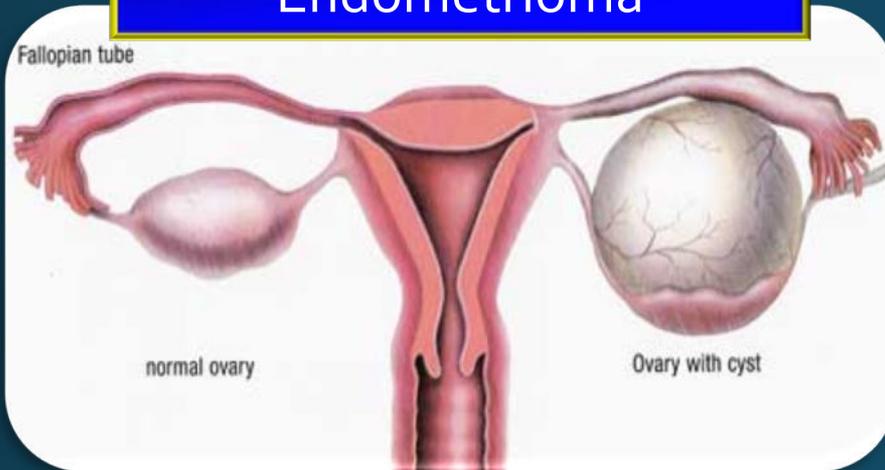
LA RICERCA DI GRAVIDANZA SUBITO DOPO CHIRURGIA PER ENDOMETRIOSI RIDUCE I RISCHI DI RECIDIVA E AUMENTA LE CHANCE DI FERTILITA' SIA SPONTANEA CHE ASSISTITA

Effect of delaying post-operative conception after conservative surgery for endometriosis

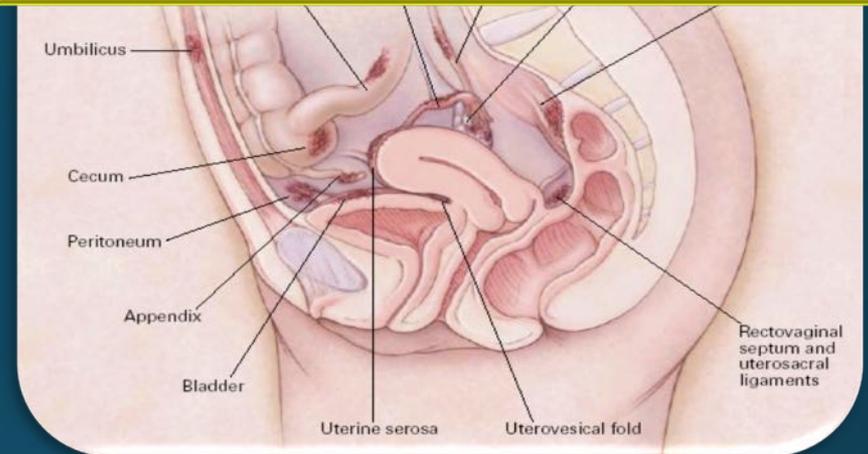


# The recurrence of endometriosis after surgical treatment

## Endometrioma



## Deep infiltrating endometriosis



after 2-5 years of follow-up

12-30%

Seracchioli et al. Hum Reprod. 2009

20% of women with severe endometriosis develop a deep infiltrating disease

Koninckx et al. Curr Opin Obstet Gynecol Scand, 1994

after 5 years follow-up

10%

Vercellini et al. Acta Obstet Gynecol Scand, 2009

after 1 year of follow-up

50%

Vercellini et al. Hum Reprod, 2009

1. Anamnesi
2. Visita
3. Ecografia

## Endometrioma

CA-125 (follow-up)  
AMH

*Pz. Sintomatica (dolore)*

Desiderio gravidanza

SI

Intervento

NO

Età < 30 aa  
Cisti < 5cm

Terapia medica

Monitoraggio  
clinico-ecografico ogni 6-9 mesi

Desiderio gravidanza

Permane infertilità  
(3 mesi)

Intervento

*Pz. Asintomatica (no dolore)*

Desiderio gravidanza

SI

Intervento

NO

Monitoraggio  
clinico-ecografico  
ogni 6-9 mesi



# ENDOMETRIOSI e STERILITÀ

- **Che influenza?**
  - **distorsione degli organi dell'apparato riproduttivo → impedimento meccanico al concepimento**
  - ambiente chimico immunologico della pelvi alterato e sfavorevole alla fecondazione (effetti su cellula uovo, spermatozoi, pre-embrione, impianto blastocisti, ...)
- **Chiarire sempre la precedente anamnesi riproduttiva e le aspettative future** in quanto influenzano radicalmente la gestione e le scelte terapeutiche
- **Inviare le pazienti con endometriosi moderata/grave a tecniche ad indagini per accertare l'eventuale sterilità e a ricorrere alla fecondazione assistita (in particolare FSH, AMH)**
- non esiste a tutt'oggi uno studio clinico randomizzato e prospettico controllato che dimostri la reale efficacia di una qualsivoglia terapia nei confronti della sterilità da endometriosi (eccetto la PMA stessa)



# QUANDO LA CHIRURGIA?

- Terapie mediche sperimentate precedentemente inefficaci
- Controindicazioni a terapie mediche ormonali sistemiche e locali per il controllo del dolore (ma rischio recidiva)
- Endometriomi di grosse dimensioni (>4-5 cm a rischio di complicanza, come torsione ovarica)
- Prima della ricerca di una gravidanza in caso di endometriosi moderata/grave e/o sintomatica
- In caso di endometriosi complicata (localizzazioni ureterali con rischio di esclusione renale, localizzazioni vescicali o intestinali associate a sintomi/segni importanti)
- Chirurgia demolitiva in caso di endometriosi ovarica in perimenopausa



# DOPO LA CHIRURGIA?

- Terapia medica in continuo fino a eventuale gravidanza o fino a menopausa
- Ricerca della gravidanza subito

Invio ad ART se:

- Alterata riserva ovarica in pz >30 anni con infertilità di lunga data
- Alterazioni di liquido seminale o tube incompatibili con una fecondazione naturale
- ≤ 35 anni → un anno di tentativi di concepimento naturale
- > 35 anni → 6 mesi di tentativi



# ENDOMETRIOSI e GRAVIDANZA

- Gravidanza migliora endometriosi (clima ormonale progestinico), generalmente decorre paucisintomatica.
- Fare attenzione ad anamnesi endometriosi !!! → ALTO R IN CASO DI CHIRURGIA URGENTE/EMERGENTE
- Proporre contraccezione in allattamento e soprattutto al termine dello stesso (progestinico in continua o, ad allattamento terminato, estroprogestinico)



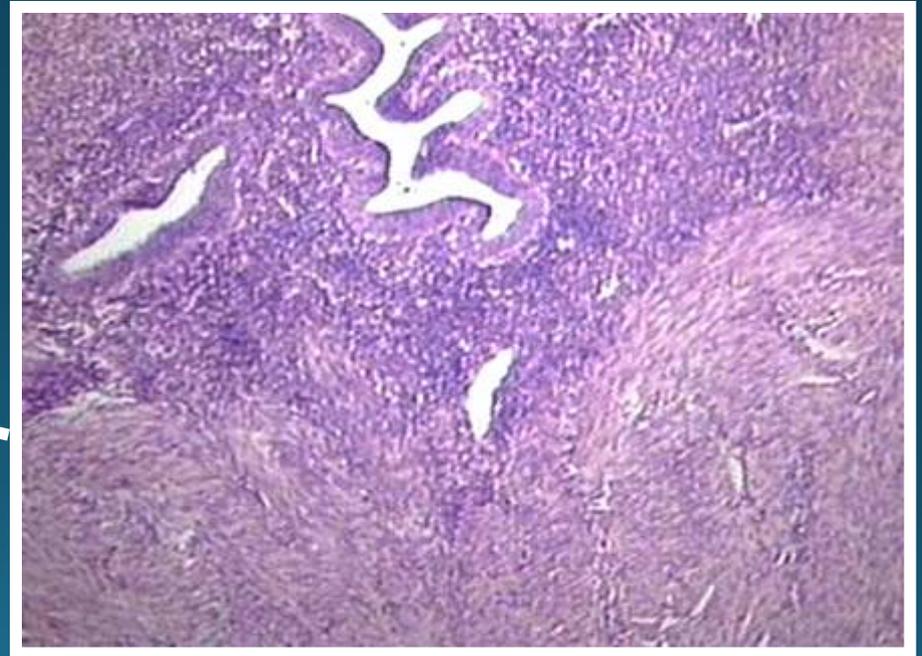
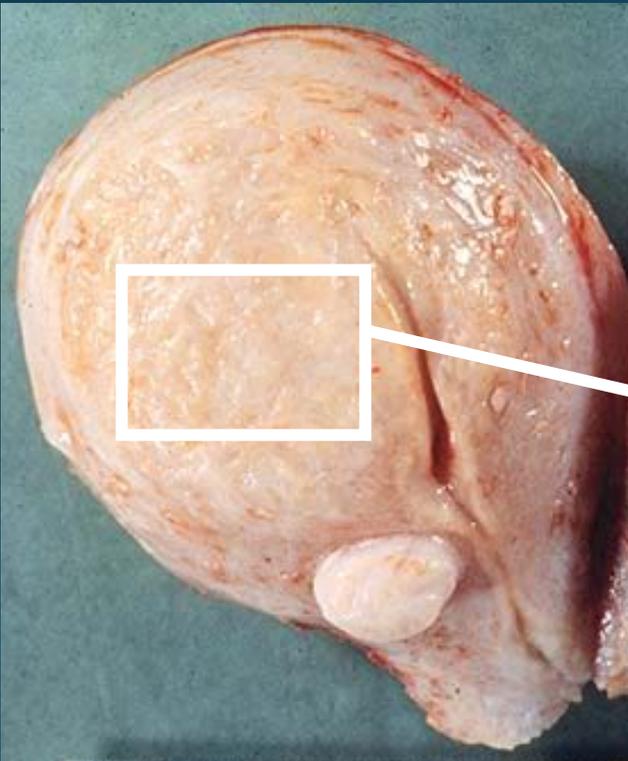
# ADENOMIOSI



Adenomyosis

# DEFINIZIONE

Condizione patologica in cui le isole di tessuto endometriale si trovano nel contesto del miometrio, talora organizzate a formare un vero e proprio nodulo, detto *adenomioma*.



Endometrio ectopico nel contesto del miometrio

# EPIDEMIOLOGIA ed EZIOPATOGENESI

- Frequente nelle donne di età compresa tra i 40 ed i 50 anni. Interessa il 15-20% degli uteri.
- I meccanismi etiopatogenetici sono ignoti ma appaiono diversi da quelli che sostengono l'endometriosi esterna
- Fattori di rischio: pluriparità, interventi diagnostici o terapeutici endouterini in anamnesi





# ANATOMIA PATOLOGICA

Rileviamo diverse forme:

- Forma diffusa → è più comune
- Forma localizzata → è rara e rappresentata dall'adenomioma

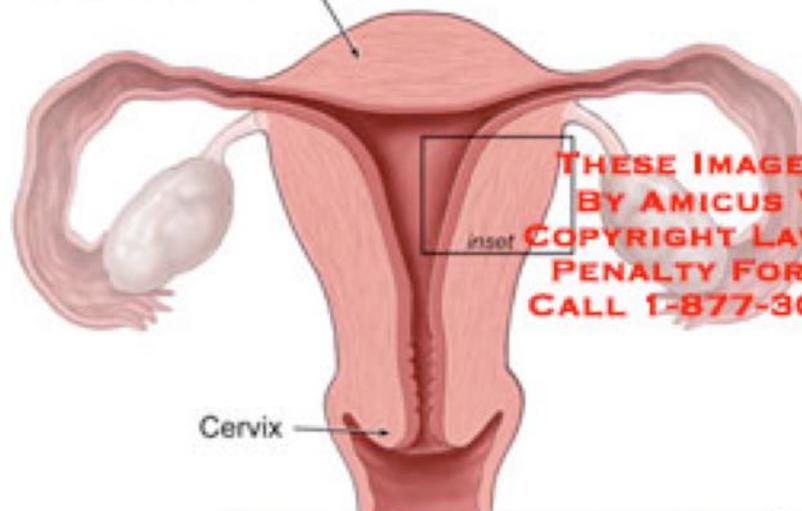
**MACROSCOPICAMENTE:** corpo dell'utero di volume aumentato, piccole cisti sulla superficie di taglio del miometrio, focolai più frequenti parete posteriore

**ISTOLOGICAMENTE:** piccoli nidi di stroma citogeno endometriale, con o senza ghiandole, sparsi nello spessore del miometrio e separati dalla base endometriale da almeno 2-3 mm.

# Adenomyosis

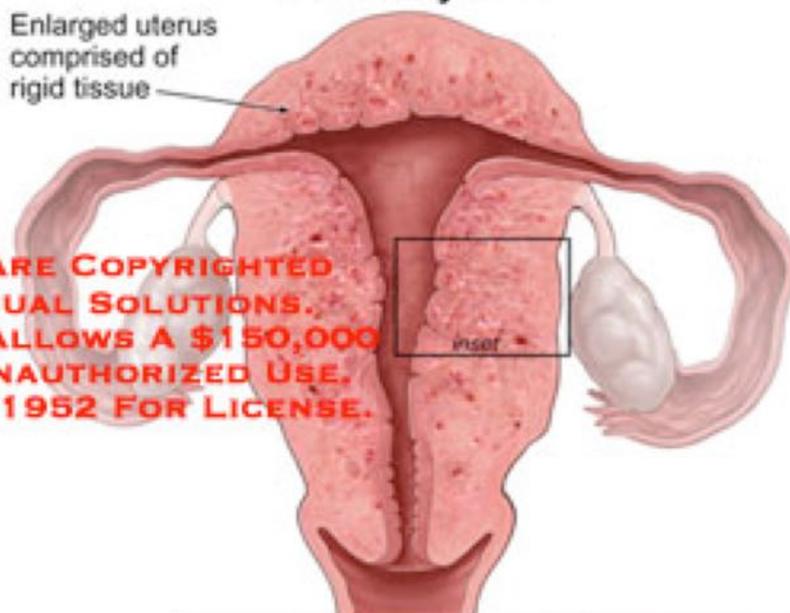
## Normal

Normal uterus comprised of flexible muscular tissue



## Adenomyosis

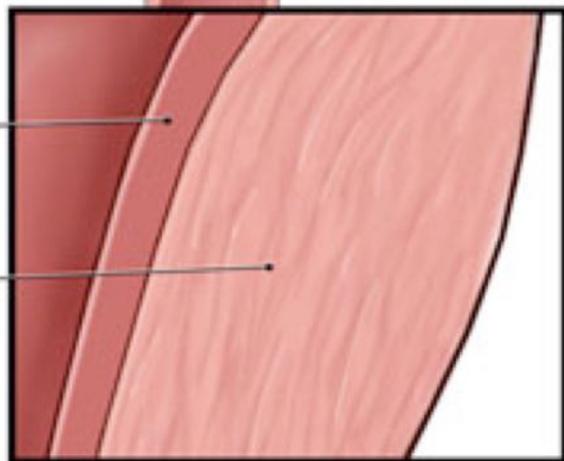
Enlarged uterus comprised of rigid tissue



**THESE IMAGES ARE COPYRIGHTED BY AMICUS VISUAL SOLUTIONS. COPYRIGHT LAW ALLOWS A \$150,000 PENALTY FOR UNAUTHORIZED USE. CALL 1-877-303-1952 FOR LICENSE.**

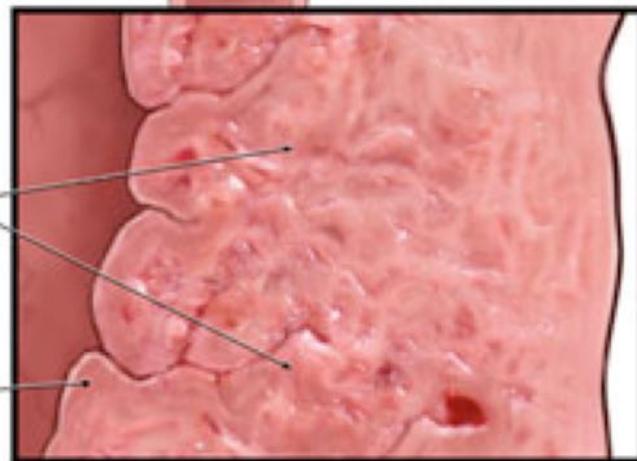
Endometrium (inner lining)

Myometrium (muscular wall)



Endometrial tissue dispersed within myometrium

Endometrium





# CLINICA

Il più delle volte è asintomatica.

La sintomatologia può essere ad insorgenza più tardiva (dopo i 40 aa.)

- **Dismenorrea e dispareunia**, dolore pelvico premestruale
- **Menorragie** (dovute all'alterata contrattilità del miometrio)
- **Alla visita:** Utero aumentato di volume, dolente (soprattutto durante la mestruazione) e soffice (non è come quello fibroso che è duro e non dolente)

# DIAGNOSI

- Clinica (importante ma difficilmente permette una diagnosi differenziale)
- **Ecografia transvaginale (gold standard, diagnosi relativamente agevole)**
- Risonanza magnetica (MRI)
- Isteroscopia (scarso valore)
- E.I.: la diagnosi definitiva è solo sull'utero post isterectomia ma l'imaging permette di diagnosticare facilmente l'adenomiosi preoperatoriamente!

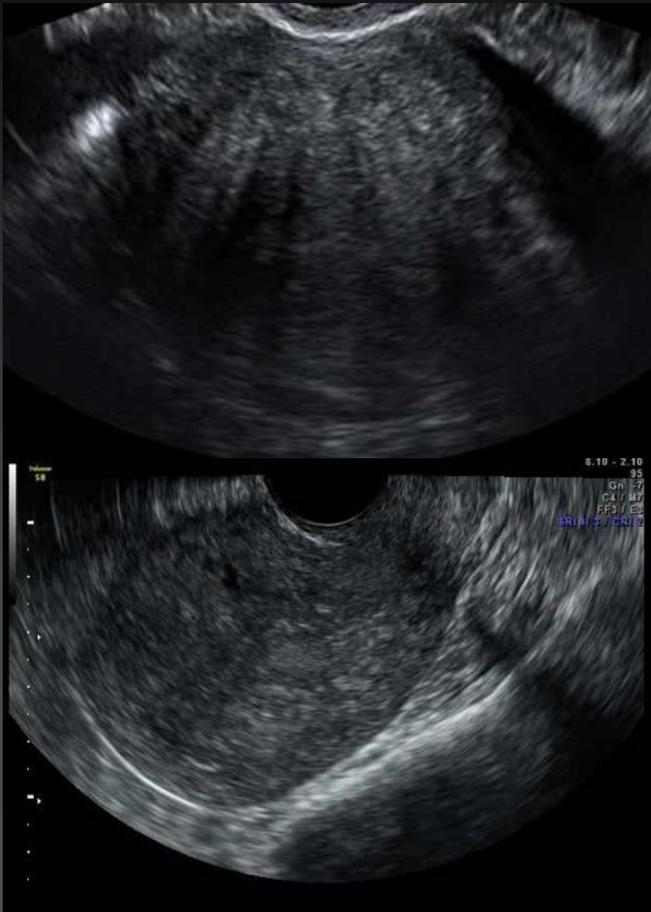


# DIAGNOSI

## ADENOMIOSI Diagnosi ecografica



Diffusa  
Focale-Adenomioma  
(d.d con Mioma)



- Utero di volume aumentato
- Morfologia globosa
- Asimmetria delle pareti
- Ecostruttura disomogenea, irregolare
- Strie ipoecogene miometriali
- Spazi cistici nel miometrio  
(no flusso al PD)
- Confine endometrio-miometrio sfumato

**ACCURATEZZA DIAGNOSTICA TVS 53-89%**

*Exacoustos C et al Ultrasound Obstet Gynecol 2011*

*Meredith S Am J Obstet Gynecol 2009*

*Dueholm M et al Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2006*



# DIAGNOSI

## Diagnosi differenziale:

- **Fibromatosi uterina**
- Menometrorragie disfunzionali
- Iperplasia endometriale e condizioni neoplastiche

## Patologie associate:

- Endometriosi esterna (24% dei casi circa)
- Leiomiomi (19-57 %)
- Iperplasia endometriale (48%)
- Degenerazione neoplastica (carcinoma endometriale)

# TERAPIA

- In generale stessi presidi terapeutici ormonali dell'endometriosi
- Ruolo di maggiore rilievo per **IUD medicati al levonorgestrel** (è un progestinico) per azione locale → prima scelta nell'adenomiosi!
- Nei casi di grave adenomiosi diffusa molto sintomatici spesso **l'isterectomia** è l'unico trattamento efficace (se completato percorso riproduttivo)

