

Eziopatogenesi dell'endometriosi

M. FARINA, I.R. TOMASELLI, A. CIANCI

L'endometriosi costituisce una delle patologie più frequenti e studiate in campo ginecologico e, quantunque negli ultimi decenni sia stata pubblicata un'enorme quantità di dati sull'argomento, la causa precisa ed i meccanismi eziopatogenetici coinvolti nel suo determinismo rimangono tuttora poco chiari. La sua reale incidenza resta difficile da valutare perché la diagnosi può essere formulata con precisione soltanto tramite la diretta visualizzazione del reperto istologico.

L'eziopatogenesi dell'endometriosi, quindi, appare tuttora ampiamente controversa. Le numerose teorie che fino ad oggi hanno cercato di spiegare un possibile meccanismo patogenetico, variamente sviluppate e sostenute da dati sperimentali o da osservazioni cliniche, mancano spesso di sufficiente rigore scientifico.

Dal punto di vista strettamente anatomico l'origine è stata a lungo dibattuta, ma sostanzialmente le teorie si dividono in quelle che suggeriscono uno sviluppo della patologia in situ, attraverso fenomeni di metaplasia celomatica, e quelle che ne fanno risalire l'origine alla disseminazione dell'endometrio in sedi ectopiche, con meccanismi quali la mestruazione retrograda, la disseminazione linfatica e/o vascolare e l'invasione endometriale diretta. Secondo la più moderna "teoria mista" o "dell'induzione", l'endometriosi potrebbe essere, infine, il risultato di una metaplasia locale indotta dalla presenza di endometrio. Tuttavia la maggior parte degli esperti è favorevole più per l'origine "endometriale" che per quella "mesoteliale" dell'epitelio ectopico.

La più antica e fra le più discusse tra le suddette ipotesi, consisterebbe nel reflusso tubarico di sangue mestruale e nel successivo impianto dei frustoli endometriali nei vari tessuti pelvici, con potenzialità di attecchimento e di sviluppo. Secondo alcuni autori questa ipotesi, nota anche come "teoria della mestruazione retrograda", si troverebbe in apparente opposizione con i principi basilari della fisiologia, secondo i

quali sarebbe impensabile, o quanto meno improbabile, l'eventualità di impianto di sangue mestruale e di detriti necrotici degli elementi costitutivi dell'endometrio in disfacimento.

Secondo la "teoria della metaplasia dell'epitelio celomatico" o "mülleriana" le lesioni endometriosiche si svilupperebbero dalle frazioni persistenti di tale epitelio, nel mesotelio di rivestimento degli organi pelvici e nella zona di transizione tra miometrio ed endometrio.

Per alcune localizzazioni a distanza, quali ad esempio, quelle pleuriche, si è pensato ad una metastatizzazione dell'endometrio normale per via linfatica o, come ad esempio, nei rarissimi casi di localizzazione polmonare, di metastatizzazione di endometrio in fase mestruale per via venosa.

La disseminazione chirurgica, infine, responsabile di alcune localizzazioni sulle cicatrici laparotomiche o episiotomiche, appare, invece, ovvia.

La presenza di teorie talmente controverse e la mancanza di una visione eziopatogenetica univoca della malattia, giustificherebbero, in un certo senso, la presenza del profondo dualismo che separa la comunità scientifica internazionale in due correnti di pensiero contrapposte. L'endometriosi, infatti, sarebbe una singola malattia con manifestazioni anatomo-patologiche molteplici e variegata oppure rappresenterebbe un insieme di malattie diverse con eziologie ed aspetti istologici e clinici specifici ed indipendenti? Quantunque, a tal proposito, i focolai peritoneali potrebbero trovare facile spiegazione nel fenomeno della mestruazione retrograda; le cisti ovariche sarebbero logica conseguenza di processi metaplastici dell'epitelio celomatico e le lesioni rettovaginali e vescicali si potrebbero spiegare con la trasformazione di residui mülleriani retroperitoneali, (supportando l'ipotesi di malattie diverse) non si può tuttavia escludere una più ampia definizione eziopatogenetica dell'endometriosi che accomuna e interseca quanto appena descritto, e non è tanto meno da sminuire l'importanza dirimente di eventuali alterazioni locali e sistemiche del sistema immune nell'attecchimento e nella progressione della malattia. Ciò potrebbe spiegare, infatti, la presenza di una tale eterogeneità di manifestazioni cliniche e anatomo-patologiche della stessa malattia.

TABELLA 1 - PREVALENZA DELL'ENDOMETRIOSI NELLE PARENTI DI PRIMO GRADO DELLE DONNE AFFETTE.

Autori	Controlli	Sorelle		Madri		Sorelle o Madri	
Simpson et al. (1980)	Parenti di 1° grado dei mariti delle pazienti	9/153	5.8%	10/123	8.1%		
		vs 1/104	vs 1%	vs 1/107	vs 0.9%		
Coxhead & Thomas (1993)	Parenti di 1° grado di donne con pelvi normale					6/64	9.4%
						vs 2/128	vs 1.6%
Moen & Magnus (1993)*	Parenti di 1° grado di donne con pelvi normale	25/253	4.8%	20/515	3.9%		
		vs 1/169	vs 0.6%	vs 1/149	vs 0.7%		
Kennedy et al. (1998)**	Nessun controllo					5/35	14.3%

*Malattia definita come endometriosi e/o adenomiosi;

** Malattia definita come segni radiologici di lesioni >1cm Ø (escluso adenomiosi)

(Modificata da Kennedy S. Genetica dell'endometriosi: aspetti di base e clinici. (2001) Parthenon Publishing, Casterton Hall, Carnforth Lancs, UK. P. 3)

La prima teoria relativa all'istogenesi dell'endometriosi, quella della metaplasia celomatica, è stata proposta all'inizio dello scorso secolo da Meyer (1). Giacché sia le gonadi femminili sia i dotti mülleriani derivano dal mesotelio celomatico, i fautori di questa teoria pretendono per l'ipotesi che l'epitelio germinativo ovarico possa anche differenziarsi in tessuto endometriale (1), spiegando lo sviluppo dell'endometriosi in questa sede. La totipotenzialità del mesotelio peritoneale, da alcuni definito come "sistema mülleriano secondario", ha, tuttavia, permesso che altri autori suggerissero la possibilità che anche le lesioni peritoneali potessero essere secondarie a processi metaplasici a livello mesoteliale.

Questo meccanismo fisiopatologico, tuttavia, presuppone alcune condizioni essenziali, ovvero che la malattia dovrebbe svilupparsi anche in assenza di endometrio (come ad esempio, può accadere in pazienti Rokitansky Kuster Hauser) e che la metaplasia peritoneale dovrebbe verificarsi anche nei soggetti maschili (come si può dimostrare nella prostata di individui sottoposti a terapie estrogeniche ad alte dosi). L'evidenza che, invece, la metaplasia celomatica dovrebbe avvenire solo nei siti sede di membrane celomatiche (ma l'endometriosi può verificarsi anche in organi distanti) e che, similmente ad ogni processo metaplasico dovrebbe verificarsi con maggiore frequenza con l'avanzare dell'età (e generalmente l'endometriosi colpisce donne in età fertile) non soddisfano

pienamente questa teoria che, pertanto, non può essere considerata come l'unica candidata per spiegare l'istogenesi della malattia (1).

A tal proposito, la teoria dell'induzione, secondo la quale alcuni specifici fattori endogeni possono indurre le cellule indifferenziate ad andare incontro a trasformazione endometriale, potrebbe rappresentare una valida estensione della spiegazione metaplastica.

La teoria più accreditata sulla patogenesi dell'endometriosi suggerisce, tuttavia, che frammenti endometriali provenienti da mestruazioni retrograde si impiantino a livello peritoneale. La mestruazione retrograda può essere definita come il passaggio in cavità peritoneale, attraverso le tube, di sangue, cellule e ghiandole endometriali durante la mestruazione ed è ritenuto un fenomeno universale nelle donne in età riproduttiva. Nella maggior parte degli studi tale fenomeno è stato definito come la presenza di liquido peritoneale rosso o rosato durante la fase mestruale. La sua prevalenza globale varia dal 76% (2) al 100% (3), risultando più elevata nei soggetti con endometriosi (97%) rispetto ai controlli (60%) (2). Nella patogenesi della malattia, la ricorrenza della mestruazione retrograda potrebbe essere più importante della prevalenza, dal momento che cicli ravvicinati con flussi mestruali lunghi ed abbondanti sono stati descritti come fattori di rischio per la malattia (4). Non esistono dati sulla ricorrenza del fenomeno nella specie umana (5), mentre nei bab-

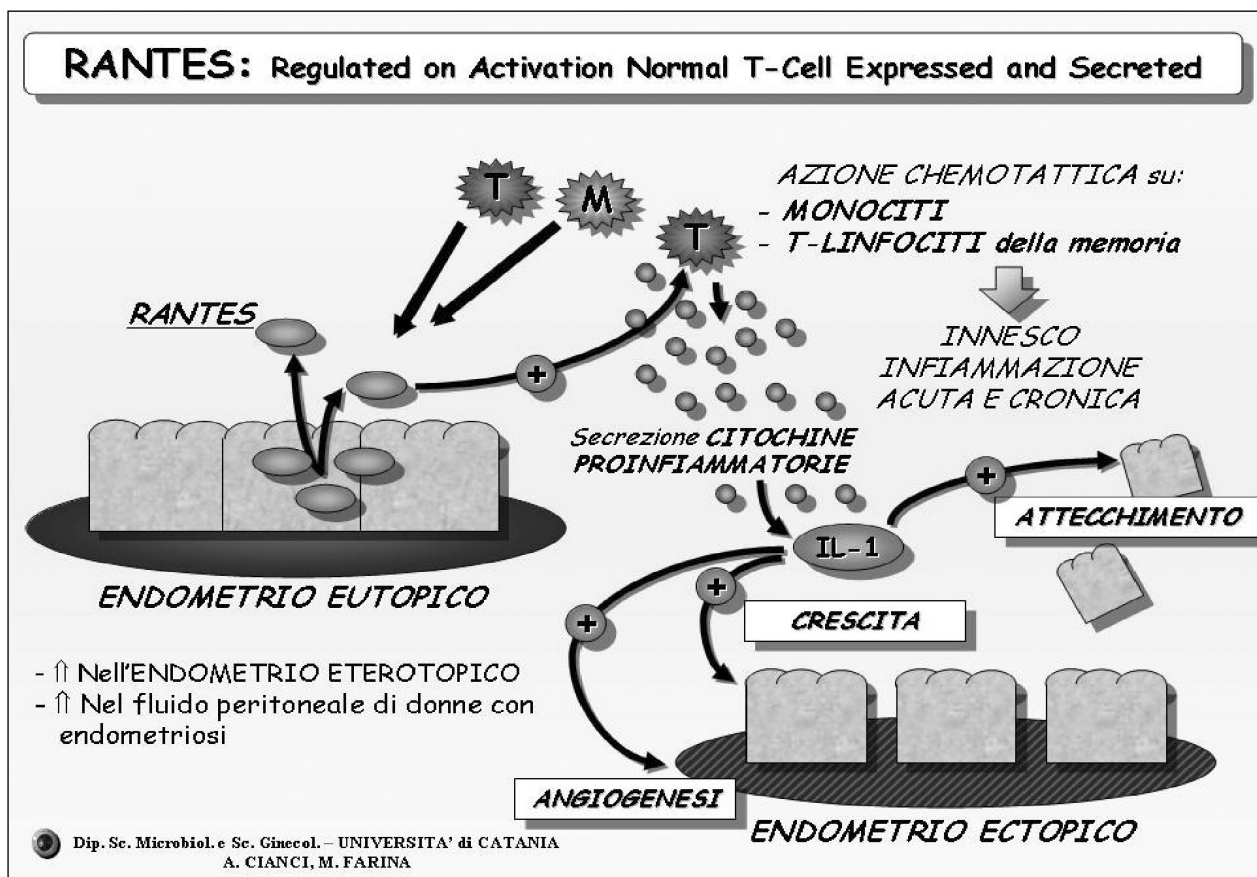


Fig. 1 - Network citochinico nella patogenesi della malattia endometriosa (Vedi testo).

buini la ricorrenza in due laparoscopie consecutive è risultata maggiore nei soggetti affetti (100%) che nei controlli (25%) (6). La presenza di liquido peritoneale rossastro durante il periodo mestruale non è, tuttavia, necessariamente una prova sufficiente di mestruazione retrograda, dal momento che è stata riportata un'incidenza del 60-80% di liquido peritoneale emorragico anche durante le altre fasi del ciclo (7) ed è stata descritta un'incidenza del 75% durante i 5 giorni successivi all'ovulazione (8). Essendo, pertanto, apparentemente debole la correlazione tra colorazione del liquido peritoneale e presenza di cellule endometriali durante il periodo mestruale, è necessaria una migliore definizione del fenomeno per porre chiarezza su questa ipotesi. Bisognerebbe, pertanto, considerare se realmente il liquido peritoneale contenga cellule endometriali, ghiandolari e stroma o sia soltanto tinto dalla presenza di pigmenti ematici e, purtroppo, la maggior parte degli studi a nostra disposizione si è limitata ad osservare il fenomeno da un punto di vista grossolanamente macroscopico. A soccorso di quanto accennato, un'esperienza del 1991, tramite colture in vitro di cellule centrifugate dal liquido peritoneale durante i primi

sette giorni del ciclo, ha sottolineato che le cellule con capacità di aderire e proliferare erano soltanto il 9% (9), evidenziando come il numero di colonie cellulari sia altamente variabile e sostanzialmente paragonabile nelle pazienti con endometriosi e nei controlli. Il loro eventuale attecchimento e l'intensità della conseguente reazione algica e flogogena sarebbero, verosimilmente determinati dall'attività di fattori immunitari ed infiammatori a livello locale e sistemico.

Nella maggior parte delle donne normomestruate il reflusso mestruale nella pelvi non è sufficiente per sviluppare lesioni endometriosiche clinicamente evidenti, dal momento che il materiale refluito sarebbe prontamente distrutto dalle NK, fagocitato dai macrofagi (10) e andrebbe rapidamente incontro ad apoptosi. Nei soggetti che sviluppano patologia, invece, le cellule endometriali aderirebbero alla superficie peritoneale, costituendo un potente stimolo pro-infiammatorio per il sistema immune ed innescando una reazione flogistica sia acuta che cronica, che determinerebbe, come diretta conseguenza, la comparsa del dolore e lo sviluppo delle aderenze pelviche (11).

Nelle pazienti che sviluppano la malattia sintomati-

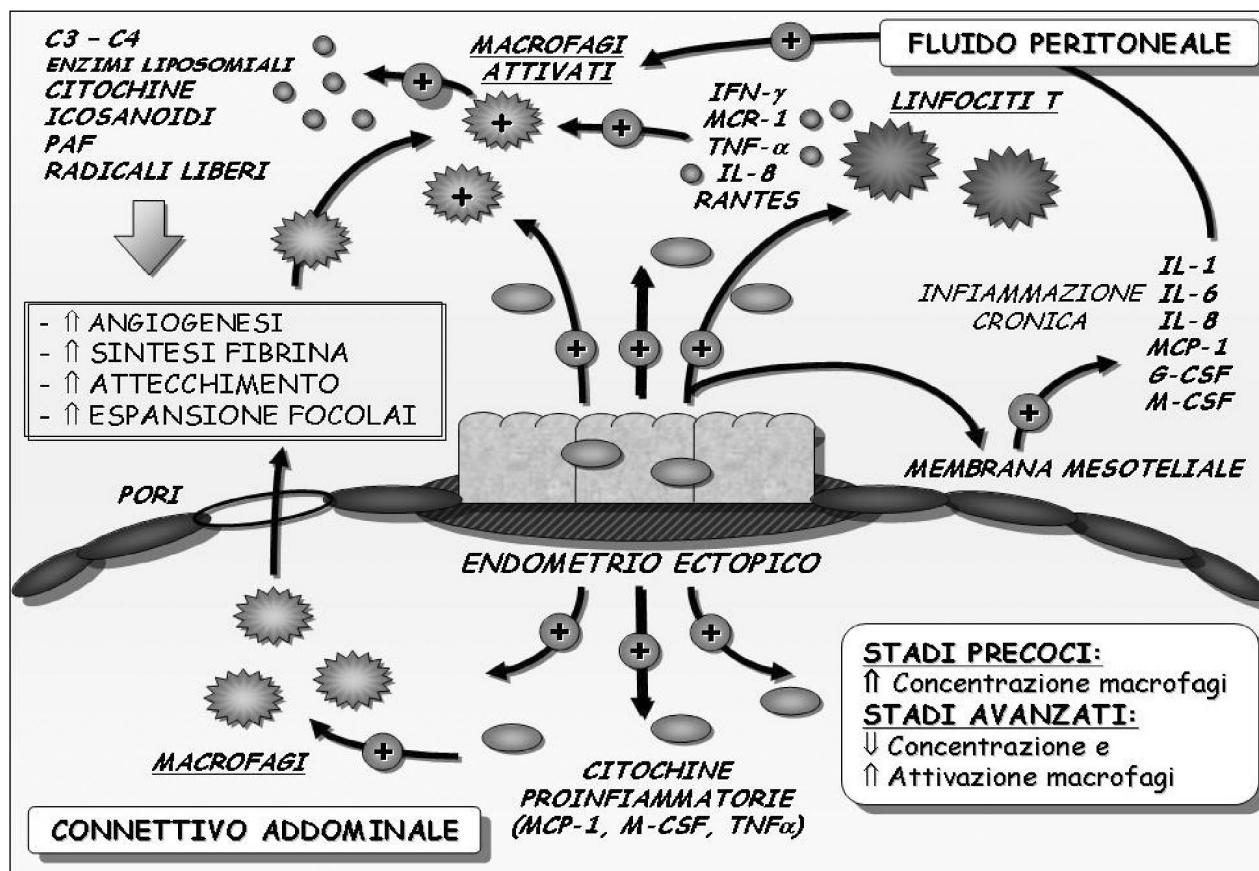


Fig. 2 - Network citochinico nella patogenesi della malattia endometriosa (Vedi testo).

ca esiste, quindi, uno squilibrio tra i fattori promuoventi l'attecchimento degli impianti (abbondanza del reflusso mestruale, resistenza delle cellule endometriali alla lisi e flogosi locale) ed i fattori inibenti la formazione delle lesioni (sistema scavenger costituito da macrofagi, NK e citochine inibenti la proliferazione, la chemiotassi e la differenziazione delle cellule endometriali). Il delicato equilibrio tra questi processi sarebbe influenzato dalle cellule e dalle citochine presenti nel fluido peritoneale.

Le RANTES (Regulated on Activation, Normal T-Cell Expressed and Secreted) sono citochine prodotte da alcune cellule ematopoietiche, epiteliali e mesenchimali che vengono ampiamente secrete dal compartimento stromale dell'endometrio eutopico e, a concentrazioni ancora più elevate, da quello ectopico. Nelle donne con endometriosi si possono, infatti, riscontrare livelli peritoneali di RANTES maggiori rispetto ai controlli (12). Queste citochine svolgono un ruolo determinante nell'innescare i meccanismi della flogosi, grazie alla loro proprietà chemiotattica su monociti e macrofagi e di attivazione dei linfociti T della memoria (13), a loro volta in grado di secernere altre citochine

pro-infiammatorie. Fra queste, una delle principali è l'interleuchina-1 (IL-1), che attiva la cascata citochinica determinando la flogosi e la risposta immunitaria ed induce l'attivazione dei linfociti T e la differenziazione dei linfociti B, con un effetto finale che favorisce l'attecchimento, la proliferazione (14) e l'angiogenesi (15) degli impianti e delle lesioni endometriose (Figg. 1-2).

Secondo le più recenti ed attuali acquisizioni, quindi, si fa strada l'ipotesi di una patogenesi autoimmunitaria, secondo la quale l'endometriosi sia causata, o quanto meno favorita, da complesse ed articolate alterazioni dell'immunità umorale e cellulo-mediata. A riprova di quanto detto, anche alcune condizioni in seguito alle quali in numerose pazienti con endometriosi minima si verifica sterilità o abortività ricorrente, sono state attribuite ai meccanismi immunologici che sottenderebbero questa malattia. Gli impianti di endometrio ectopico avrebbero, infatti, uno spiccato potere antigenico, per cui si formerebbero anticorpi antiendometrio a livello uterino, serico e peritoneale, capaci di interferire sulle possibilità dell'embrione di impiantarsi nell'utero e, con buona probabilità, anche sulla possibi-

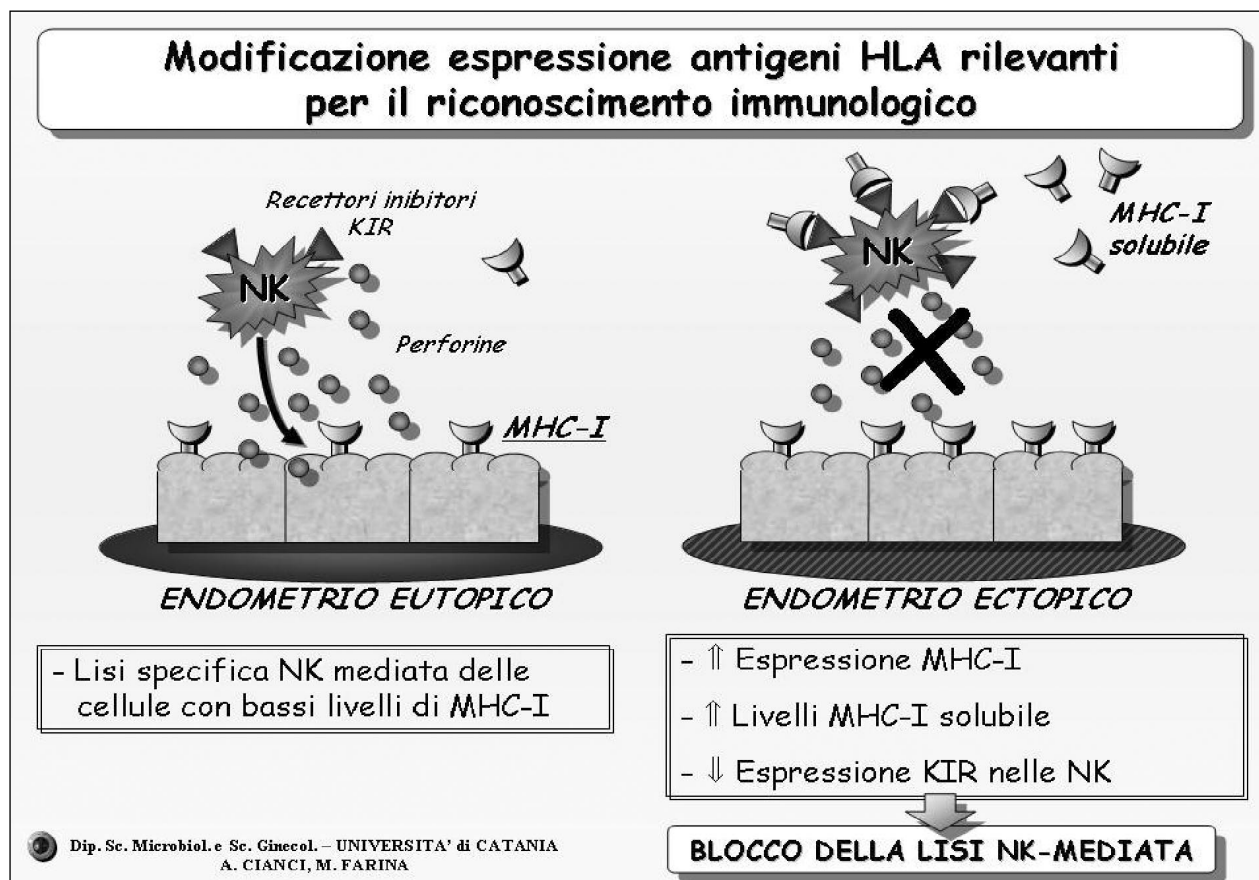


Fig. 3 - Aspetti immunologici dell'etiopatogenesi dell'endometriosi (1) (Vedi testo).

lità dello spermatozoo di fecondare l'ovocita e sulla vitalità dell'embrione nelle primissime fasi del suo sviluppo.

Sono numerose le evidenze secondo le quali l'endometriosi si caratterizzerebbe per specifiche modificazioni del sistema immune (16) con una stretta analogia con quelle riscontrabili in tutte le categorie di cellule con capacità di eludere l'immunosorveglianza (17). Le specifiche alterazioni che consentono alle cellule endometriali di impiantarsi, crescere e vascolarizzare in sede ectopica non sarebbero in grado, di per sé, di garantire lo sviluppo della malattia, la cui espressione dipenderebbe, infatti, anche dalla loro capacità di contrastare un'efficace risposta immune a livello locale. I meccanismi con cui le cellule tumorali e, in generale, tutte le cellule che albergano in siti immunologicamente privilegiati (i cosiddetti "santuari") riescono a sottrarsi al riconoscimento immunologico, risultano essere essenzialmente i seguenti e, generalmente, sono tutti riscontrabili nei meccanismi patogenetici dell'endometriosi:

1. modificazioni dell'espressione di antigeni HLA rilevanti per il riconoscimento immunologico;
2. secrezione di antigeni circolanti che competono con quelli di superficie critici per il riconoscimento

immunologico;

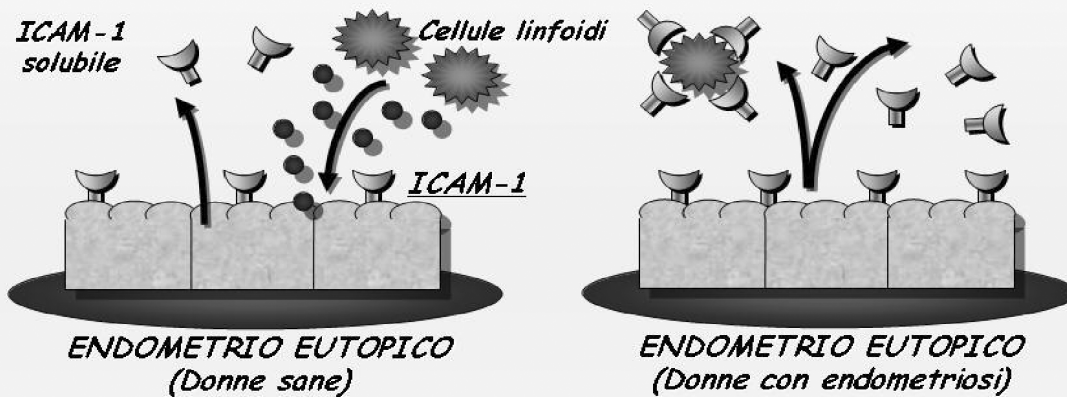
3. produzione diretta o indiretta di fattori ad azione immunosoppressiva;
4. induzione di apoptosi nelle cellule effettrici del sistema immune mediante l'interazione Fas-Ligando di Fas;
5. perdita di antigeni cellulo-specifici rilevanti per la presentazione ai linfociti T citotossici (17).

In dettaglio, secondo alcune segnalazioni, l'espressione dell'MHC di classe I nelle cellule endometriali ectopiche tenderebbe ad essere aumentata rispetto a quanto riscontrabile in quelle euthopiche, onde esercitare un blocco della lisi mediata dalle cellule natural killer (NK) (18) che lisano specificatamente le cellule con livelli molto bassi o assenti di molecole MHC-I. Le donne con endometriosi mostrano livelli maggiori di molecole MHC-I solubile che, legandosi ai recettori inibitori presenti sulle cellule NK (KIR), ne ostacolano e ne inibiscono la lisi. La stessa espressione del recettore KIR tenderebbe, infine, ad essere maggiore a livello delle cellule NK peritoneali dei soggetti con endometriosi (Fig. 3).

Le cellule endometriali euthopiche delle pazienti con endometriosi, rilasciano, inoltre, maggiori livelli di inter-

Secrezione antigeni circolanti che competono con antigeni di superficie critici per il riconoscimento immunologico

ICAM-1: Molecole stimolatorie nel riconoscimento NK-mediato



La forma solubile di ICAM-1, mediante competizione recettoriale con la forma di superficie, sulle cellule del sistema immunitario, disturba la lisi delle cellule linfoidi verso i loro target

- ↑ Espressione ICAM-1 vs controlli
- > Espressione in endometrio ectopico



Dip. Sc. Microbiol. e Sc. Ginecol. - UNIVERSITA' di CATANIA
A. CIANCI, M. FARINA

Fig. 4 - Aspetti immunologici dell'etiopatogenesi dell'endometriosi (2) (Vedi testo).

cellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) solubili rispetto alle cellule eutopiche dei controlli (19) e le cellule ectopiche ne rilasciano livelli ancora maggiori rispetto a quelle eutopiche. L'ICAM-1 rappresenta una delle molecole stimolatorie impegnate nel riconoscimento NK-mediato. La sua forma solubile, mediante competizione con la forma di superficie per il legame allo stesso recettore sulle cellule del sistema immunitario, è in grado di disturbare la lisi delle cellule linfoidi verso i propri target, prevenendo un'effettiva reazione immunologica. Una correlazione dei livelli della proteina secreta dalle cellule endometriali eutopiche delle donne con endometriosi è stata riscontrata con vari parametri indicativi della severità della malattia, così come ben si correlano le concentrazioni della proteina ed il numero di impianti peritoneali presenti in queste pazienti (20) (Fig. 4).

Numerosi fattori in grado di contrastare la risposta immunitaria, quali il transforming growth factor- β (TGF β), le prostaglandine E₂ (PGE₂), la proteina placentare 14 o glicodelina (PP14) e l'interleuchina-10 (IL-10), sono stati dimostrati aumentati nel fluido peritoneale e nel tessuto endometriotico di donne affette (16, 21) Un ambiente ricco di tali fattori implicherebbe una soppressione specifica dell'immunità cellulo-

mediata, ben correlandosi con l'attività funzionalmente difettosa esercitata dalle cellule NK, a livello locale, nell'endometriosi (16) (Fig. 5).

Infine, pare che le cellule endometriali possano utilizzare anche il sistema Fas-Ligando di Fas per creare uno stimolo apoptogeno nelle cellule effettrici del sistema immunitario. Specifici fattori di crescita che aumentano nel liquido peritoneale delle donne affette, sono in grado di aumentare l'espressione del ligando di Fas sulle cellule endometriali e, come conseguenza, aumentano l'apoptosi delle cellule linfoidi Fas-positive (22) (Fig. 6).

La perdita di antigeni cellulo-specifici rilevanti per la presentazione ai linfociti T citotossici, infine, pur costituendo un'ipotesi altrettanto convincente di quelle precedentemente elencate, non è stata ancora sperimentalmente dimostrata per l'endometriosi, dal momento che non sono stati individuati antigeni endometriotici specifici.

In conclusione, quindi, le cellule endometriali ectopiche tenderebbero ad utilizzare meccanismi classici per eludere l'immunosorveglianza.

L'evidenza più suggestiva a supporto dell'associazione tra endometriosi ed inadeguatezza della risposta

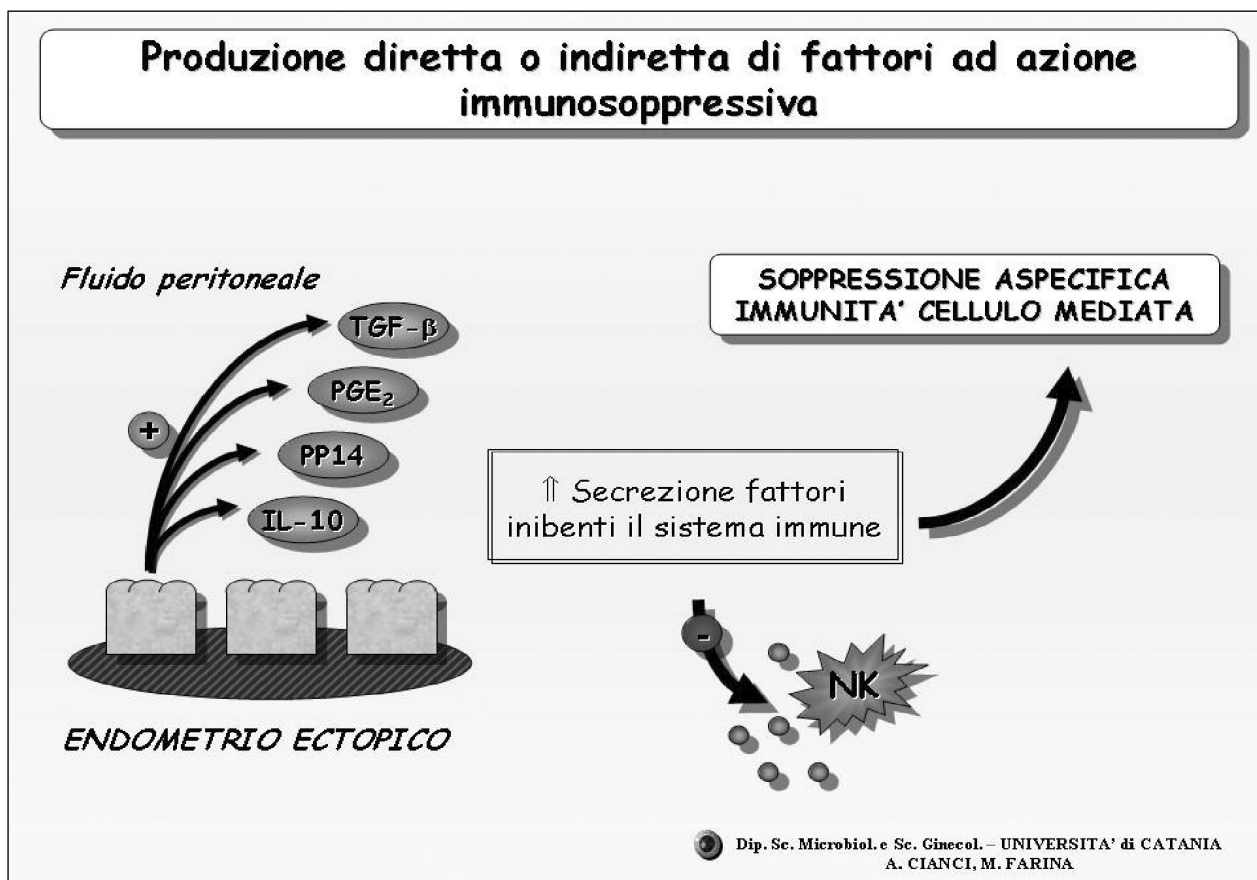


Fig. 5 - Aspetti immunologici dell'etiopatogenesi dell'endometriosi (3) (Vedi testo).

immune locale è comunque rappresentata dalla dimostrazione che tale patologia sia controllabile, in vivo, mediante immunoterapia. Non mancano, infatti, le esperienze che, utilizzando modelli animali di endometriosi, hanno dimostrato come terapie in grado di attivare specifiche componenti del sistema immune abbiano prevenuto, o quanto meno ridotto, lo sviluppo e la progressione della patologia. Fra queste, la somministrazione di interleuchina-12 (IL-12) è in grado di prevenire la formazione delle lesioni in alcuni ceppi murini, facendo registrare una riduzione del peso e della superficie delle stesse rispettivamente fino al 77% ed al 61% (23). Questa particolare citochina viene precocemente prodotta in risposta agli stimoli flogogeni, contribuendo, tramite la produzione di interferone- γ (IFN γ) e di altre citochine, al processo infiammatorio, mediante l'attivazione dei macrofagi e delle NK e indirizzando il sistema immune verso una risposta di tipo T helper-1. Rappresenta pertanto un ponte tra l'immunità naturale e quella acquisita e svolge un ruolo chiave nei fenomeni autoimmunitari, in quelli allergici e nella regolazione della risposta alle infezioni ed ai processi neoplastici (24).

Sempre su modelli murini, una significativa riduzione

ne dell'estensione della malattia già istaurata (fino al 40%) è stata, inoltre, ottenuta con la somministrazione intraperitoneale di interferone- α -2b (IFN α -2b), che ad un'azione diretta sul sistema immune molto simile a quella esercitata dall'IL-12, associa una spiccata azione antiproliferativa (25).

Infine, in un modello simile, anche il trattamento con loxoribina, un analogo della guanosina ad azione immunomodulante, si è dimostrato in grado di indurre una significativa riduzione delle lesioni (26).

Un interessante spunto speculativo nella comprensione dei fini meccanismi della patogenesi dell'endometriosi è offerto, inoltre, dalla distribuzione anatomica delle lesioni. La patogenesi degli endometriomi ovarici è alquanto controversa, potendo, questi ultimi, essere il risultato di una metaplasia dell'epitelio celomatico che riveste la gonade (27) o dell'invaginazione della corticale ovarica in seguito all'adesione del peritoneo pelvico dovuta all'impianto di endometrio rigurgitato attraverso le tube (28). L'analisi accurata della distribuzione anatomica delle lesioni endometrioidiche potrebbe facilitare la comprensione della patogenesi della malattia (29). L'ipotesi della mestruazione retrograda come fonte di endometrio ectopico verrebbe confer-

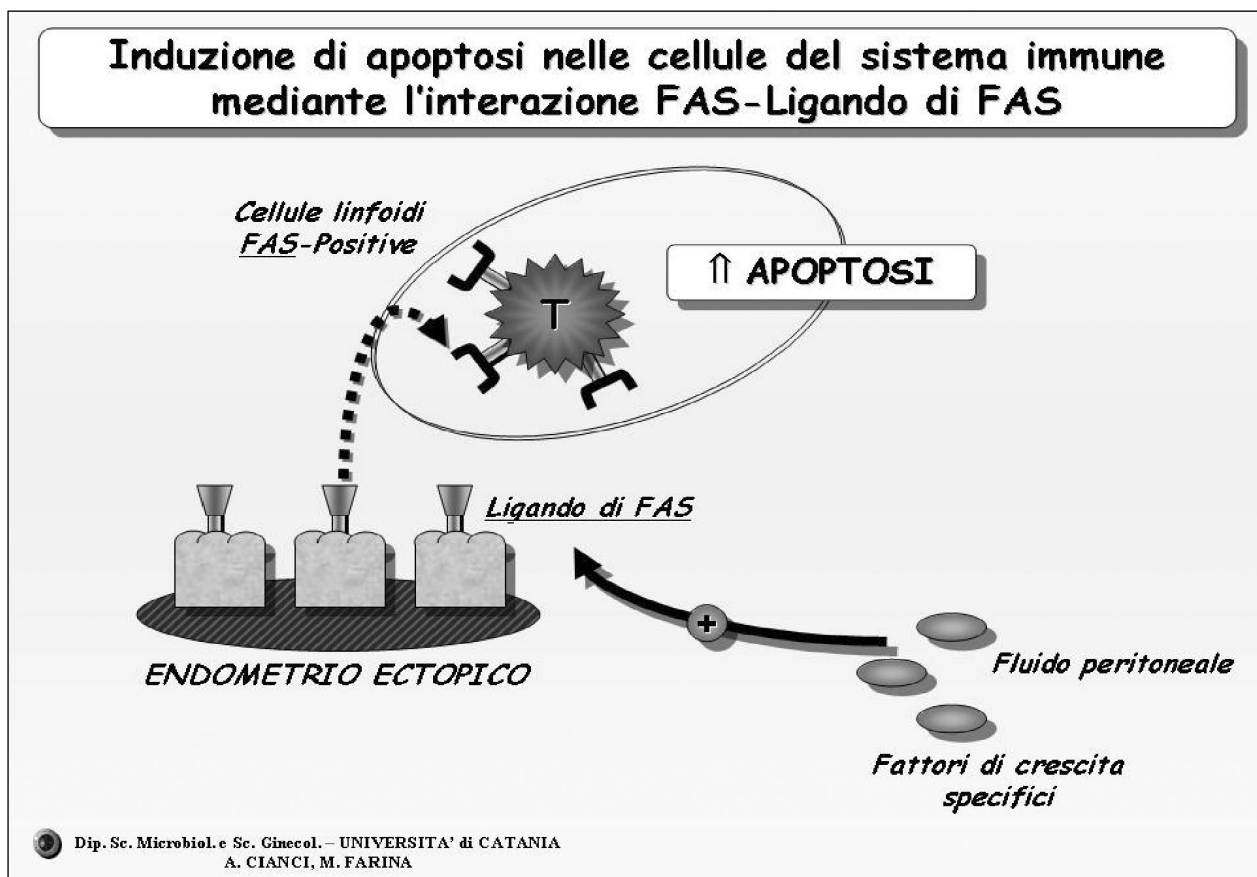


Fig. 6 - Aspetti immunologici dell'etiopatogenesi dell'endometriosi (4) (Vedi testo).

mata da un quadro di lesioni determinato principalmente dalla gravità, dalla prossimità del sito di ingresso addominale e da variabili anatomico-fisiologiche. Al contrario, se la metaplasia celomatica fosse l'unica spiegazione della malattia, le lesioni non dovrebbero essere distribuite in relazione a fattori influenzanti la disseminazione e l'impianto di cellule endometriali in cavità peritoneale.

La compatibilità della localizzazione dei siti d'impianto peritoneali con il suddetto concetto è stata ampiamente dimostrata. Già Jenkins e coll., nel 1986, hanno descritto un più frequente coinvolgimento della gonade sinistra (44%) rispetto a quella controlaterale (31%) (29); risultati ampiamente confermati da un più moderno studio di Vercellini che, nel 1998, ha considerato 1.054 casi di endometriosi diagnosticata laparoscopicamente o laparotomicamente, rispettivamente allo stadio I (30%), II (13%), III (28%) e IV (29%). Fra questi sono state rinvenute 561 cisti endometriosiche di cui il 63% a carico dell'ovaio sinistro ed il 37% a carico del destro (30). Valutando i sottogruppi in base al numero di parti, le indicazioni all'intervento chirurgico, e l'età al momento dell'intervento, la discrepanza del rapporto tra cisti sinistre e destre era virtualmente ana-

loga, a conferma della coerenza dei risultati generali.

Quanto detto si verificherebbe come conseguenza della diversità anatomica fra le due regioni annessiali. L'ovaio sinistro, protetto dalla parete pelvica e dal legamento largo omolaterali, nonché dalla faccia laterale del sigma, si troverebbe, infatti, in un "microambiente" che lo isolerebbe dalla "corrente peritoneale" che si muove con un flusso in senso orario e, di conseguenza, dall'azione del sistema macrofagico presente nel fluido peritoneale (Fig. 7). Ciò consentirebbe maggiori possibilità di adesione, impianto e crescita degli impianti endometriosici derivanti dal materiale endometriale refluito. A supporto di questa teoria ben si colloca il maggiore coinvolgimento del sigma nelle lesioni endometriosiche dell'ovaio sinistro, rispetto al cieco negli endometriomi destri; il fatto che, una volta insorto, la crescita di un endometrioma è indipendente da variabili anatomiche; la simile frequenza di distribuzione delle cisti endometriosiche secondo i vari diametri per entrambe le ovaie e, non ultimo, la maggiore frequenza delle lesioni ureterali di sinistra rispetto quelle a controlaterali.

Di contro, non vi sono, in letteratura, evidenze di "asimmetria" di distribuzione delle cisti ovariche beni-

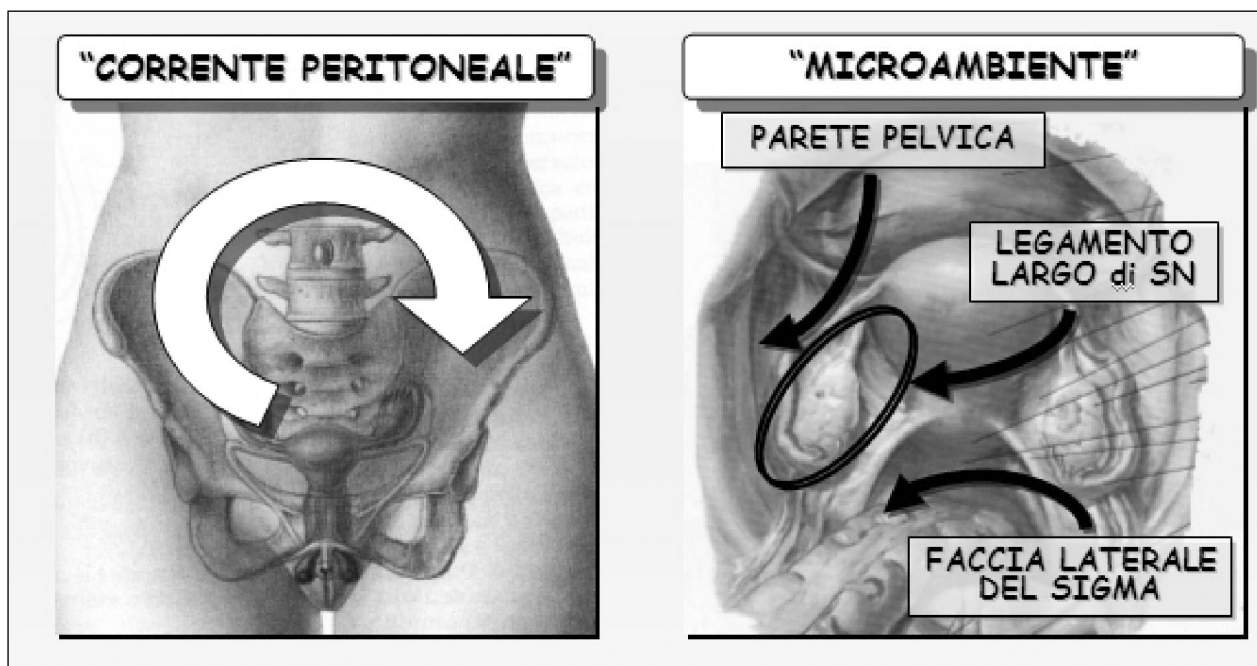


Fig. 7 - Diversità anatomica fra le due regioni annessiali: differente esposizione alla "corrente peritoneale" ed all'azione del sistema macrofagico presente nel fluido peritoneale e "microambiente isolato" del campo annessiale di sinistra .

gne non endometriose.

Di più recente acquisizione sono, infine, le conoscenze circa una possibile suscettibilità genetica di sviluppare la malattia, le cui segnalazioni sono cominciate ad apparire in seguito al riscontro di certi livelli di familiarità di questa condizione (31). Rispetto alla popolazione generale, infatti, la prevalenza aumenta di 6-9 volte nelle parenti di primo grado di donne affette (32-33), essendo presente nel 7% delle parenti di primo grado e nel 2% di quelle di secondo grado delle pazienti con malattia (Tab. 1). Di non secondaria importanza appare infine l'evidenza che, spesso, la familiarità si associa ad una condizione clinica di maggiore severità. A supporto di questa ipotesi si segnala anche la concordanza nelle gemelle monozigotiche (34) e la simile età di insorgenza dei sintomi nelle gemelle entrambe affette (35). La prevalenza della malattia determinata mediante risonanza magnetica (RMN) potrebbe addirittura essere del 15% nelle sorelle di donne con endometriosi grave (36).

L'endometriosi, pertanto, influenzata da diversi geni, potrebbe rappresentare una malattia poligenica, nella quale più geni interagiscono tra loro, e multifattoriale, risultando spesso dall'interazione tra fattori genetici ed ambientali diversi (37). Ci sono, infatti, sufficienti prove scientifiche che, attraverso un'interazione genetica, anche fattori ambientali, primo fra tutti l'esposizione cronica alla diossina, possano avere un ruolo nella patogenesi della malattia (38).

Sono molti i prodotti industriali, chimici ed agrari e i loro metaboliti clorinati che interferiscono con l'atti-

vità ormonale e, fra questi, la diossina può determinare una serie di effetti avversi mediati da modificazioni biochimiche delle catene enzimatiche deputate alla detossificazione; interferenze con il sistema immune (comprovate dalla diminuzione del volume del timo in seguito all'esposizione cronica); diminuzione dell'attività estrogenica ed interferenza genetica (effetto mutageno e carcinogenetico) (39). I primi suggerimenti in merito ad una relazione tra diossina ed endometriosi sono giunti attraverso la dimostrazione di livelli aumentati di questa sostanza nelle pazienti affette rispetto ai controlli (39), ma la dimostrazione sperimentale è stata proposta soltanto, in seguito alla pubblicazione del primo studio che ne ha dimostrato una relazione diretta (40), condotto effettuando una laparoscopia diagnostica a tre gruppi di scimmie rhesus sottoposte rispettivamente alla somministrazione di diossina a basse ed alte dosi per cinque anni, o trattate come controlli. Dopo dieci anni di osservazione si è visto, infatti, che a dispetto del 33% di casi di endometriosi nei controlli, le scimmie sottoposte a dosaggi bassi o alti di diossina presentavano rispettivamente il 71% e l'86% di malattia. Inoltre nel gruppo trattato con alti dosaggi sono sopraggiunte tre morti (una dopo 5 e due dopo 7 anni) alla cui autopsia è stata dimostrata la presenza di endometriosi peritoneale severa. Altre esperienze, effettuate su modello murino, hanno dimostrato chiaramente una relazione dose-dipendente tra dosaggio di diossina e diametro delle lesioni (39).

Qualunque siano i meccanismi genetici predisponenti o determinanti la malattia endometriosa, sareb-

bero indifferentemente responsabili di un deficit dell'immunità cellulare, determinando l'incapacità di operare il rigetto di cellule endometriali quando queste tendano ad impiantarsi in un'area anatomica non abituale. Un'evenienza a favore di un possibile ruolo genetico nel determinismo dell'endometriosi risiederebbe in alcune caratteristiche compatibili con quelle delle cellule neoplastiche, quali la clonalità e la perdita di eterozigoti. Caratteristiche, queste ultime, che rivestono importanti implicazioni nello studio dell'eziologia della malattia e delle lesioni neoplastiche in genere. In dettaglio, nell'endometriosi, la clonalità, confermata per gli endometriomi ovarici ma non per gli impianti peritoneali, consisterebbe nell'espansione clonale non neoplastica di una singola cellula che ha subito un danno genetico, mentre la perdita di eterozigoti, che si tradurrebbe in una maggiore suscettibilità alla malattia, interesserebbe loci contenenti geni soppressori per i tumori ovarici.

In base al concetto che le tossine ambientali siano dei fattori predisponenti sono stati studiati alcuni geni candidati allo sviluppo dell'endometriosi. Fra questi, gli enzimi appartenenti alla famiglia della glutatione-S-transferasi (GST) sono coinvolti nella detossificazione degli idrocarburi aromatici policiclici e dei pesticidi. Mutazioni non senso in due dei geni codificanti per questi enzimi (GSTM1 e GSTT1), provocano una perdita della loro attività, che si associa ad alcune forme cancerose indotte da sostanze ambientali.

Una mutazione del gene GSTM1 è stata dimostrata nell'81-86% delle donne affette da endometriosi, rispetto al 39-46% dei controlli (41-42) e, similmente, anche la prevalenza di omozigosi per GSTT1, pur non essendo statisticamente significativa, è maggiore nelle donne affette (20%) rispetto a quelle sane (10%) (43). Di contro, non mancano studi in cui non è stata osser-

vata alcuna differenza nella frequenza di mutazioni non-senso di GSTM1 e GSTT1 tra casi e controlli. Similmente, è stata descritta in più studi un'associazione tra endometriosi e polimorfismi della N-acetiltransferasi di tipo 2 (NAT2) (44-45) (un enzima coinvolto nella biotrasformazione delle amine aromatiche o delle idrazine) che determinano un'alterazione della propria attività. Gli omozigoti per l'allele wild type NAT2*4 sono acetilatori veloci; gli eterozigoti con un allele mutante NAT2*5, *6 o *7 mostrano una ridotta attività enzimatica. Gli omozigoti per gli alleli mutanti sono, invece, acetilatori lenti. Le donne con endometriosi allo stadio I e II si sono dimostrate più frequentemente acetilatrici lente rispetto ai controlli (69% vs 39%), mentre non è stata notata alcuna differenza nella velocità di acetilazione tra pazienti con endometriosi allo stadio III-IV e controlli (43). Altri studi, infine, hanno evidenziato il fenotipo di acetilatore lento nel 55% delle endometriosi di stadio III-IV.

Ulteriori esperienze sono state condotte studiando il gene della galattosio 1-fosfato uridiltransferasi (GALT), ed è stata osservata una prevalenza del 30% di almeno un allele N³¹⁴D (una transizione A > G in posizione 2744 nell'esomero che sostituisce l'aspartato³¹⁴ con l'asparagina³¹⁴) nelle donne con endometriosi rispetto al 45% osservato nei controlli (45). Anche in questo caso, tuttavia, non mancano esperienze che, di contro, non hanno evidenziato alcuna associazione tra questo polimorfismo e l'endometriosi.

In conclusione, secondo le più moderne vedute, ed in base a quanto precedentemente osservato, si ritiene, pertanto, che l'insorgenza di tale malattia possa dipendere dall'articolata interazione di una serie complessa di eventi che implicano una predisposizione genetica, diversi livelli di anomalie a carico del sistema immunitario, fattori anatomici e, non ultimo, interferenze ambientali esterne.

Bibliografia

- ORAL E., ARICI A.: Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 24:219-33, 1997.
- LIU D.T.Y., HITCHCOCK A.: Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynaecol*, 93:859-62, 1986.
- Van der LINDEN P.J., DUNSELMA G.A., DE GOEIJ A.F., et al.: Epithelial cells in peritoneal fluid - of endometrial origin? *Am J Obstet Gynecol*, 173:566-70, 1995.
- CRAMER D.W., WILSON E., STILLMAN R.G., et al.: The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking and exercise. *J Am Med Assoc*, 335:1904-8, 1986.
- D'HOOGHE T.M., DEBROCK S.: Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation. *Hum Reprod Update*, 8:84-8, 2002.
- D'HOOGHE T.M., BAMBRA C.S., RAEYMAEKERS B.M., et al.: Increased prevalence and recurrence of retrograde menstruation in baboons with spontaneous endometriosis. *Hum Reprod*, 11:2022-5, 1996.
- HALME J., BECKER S., HAMMOND M.G., et al.: Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*, 64:151-4, 1984.
- SCHEENJES E., TE VELDE E.R., KREMER J.: Inspection of the ovaries and steroids in serum and peritoneal fluid at various time intervals after ovulation in fertile women: implications for the luteinized unruptured follicle syndrome. *Fertil Steril*, 54:38-41, 1990.
- KRUITWAGEN R.F.P.M., POELS L.G., WILLEMSSEN W.N.P., et al.: Immunocytochemical profile of endometriotic epithelial, endometrial epithelial and mesothelial cells: a comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 41:215-23, 1991.
- OOSTERLYNCK D.J., MEULEMAN C., WAER M., et al.: Immunosuppressive activity of peritoneal fluid in women with endometriosis. *Obstet Gynecol*, 82:206-12, 1993.
- HALME J., HAMMOND M.G., HULKA J.F., et al.: Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*, 64:151-4, 1984.

12. HORNUNG D., BENTZIAN F., WALLWIENER D.L., et al.: Chemokine bioactivity of RANTES in endometriotic and normal endometrial stromal cells and peritoneal fluid. *Mol Hum Reprod*, 7:163-8, 2001.
13. SCHALL T.J., BACON K., TOY K.J., et al.: Selective attraction of monocytes and T lymphocytes of the memory phenotype by cytokine RANTES. *Nature*, 347:669-71, 1990.
14. BERGQVIST A., BRUSE C., CALBERG M., et al.: Interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in endometriotic tissue and in endometrium. *Fertil Steril* 75:489-95, 2001.
15. LEBOVIC D.I., BENTZIAN F., CHAO V.A., et al.: Induction of an angiogenic phenotype in endometriotic stromal cell cultures by interleukin-1 beta. *Mol Hum Reprod*, 6:269-75, 2000.
16. SOMIGLIANA E., VIGANÒ P., VIGNALI M.: Endometriosis and unexplained recurrent spontaneous abortion: pathological states resulting from aberrant modulation of natural killer cell function? *Hum Reprod Update*, 5:41-52, 1999.
17. GEERTSEN R., HOFBAUER G., KAMARASHEV J., et al.: Immune escape mechanism in malignant melanoma. *Int J Mol Med*, 3:49-57, 1999.
18. SEMINO C., SEMINO A., PIETRA G., et al.: Role of major histocompatibility complex class I expression and natural killer-like T cell in the genetic control of endometriosis. *Fertil Steril* 64:909-16, 1995.
19. SOMIGLIANA E., VIGANÒ P., GARUFFI B., et al.: Endometrial stromal cells as a source of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 molecule. *Hum Reprod*, 11:1190-4, 1996.
20. VIGANÒ P., PARDI R., MAGRI B., et al.: Expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) on cultured human endometrial stromal cells and its role in the interaction with natural killers. *Am J Reprod Immunol*, 32:139-45, 1994.
21. HO H.N., WU M.Y., YANG Y.S.: Peritoneal cellular immunity and endometriosis. *Am J Reprod Immunol*, 38:400-12, 1997.
22. GARCIA-VELASCO J.A., ARICI A., ZREICK T., et al.: Macrophage derived growth factors modulate Fas ligand expression in cultured endometrial stromal cells: a role in endometriosis. *Mol Hum Reprod*, 5:642-50, 1999.
23. SOMIGLIANA E., VIGANÒ P., ROSSI G., et al.: Endometrial ability to implant in ectopic sites can be prevented by interleukin-12 in a murine model of endometriosis. *Hum Reprod*, 142:944-50, 1999.
24. TRINCHIERI G.: Interleukin-12: a cytokine at the interface of inflammation and immunity. *Adv Immunol*, 70:243, 1998.
25. INGELMO M.D., QUEREDA M.D., ACIÉN P., et al.: Intraperitoneal and subcutaneous treatment of experimental endometriosis with recombinant human interferon- α -2b in a murine model. *Fertil Steril*, 71:907-11, 1999.
26. KEENAN M.D., WILLIAM-BOYCE P., MASSEY J., et al.: Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with the immune modulators loxoribine and levamisole. *Fertil Steril*, 75:203-6, 2001.
27. NISOLLE M., DONNEZ J.: Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril*, 68:585-96, 1997.
28. HUGHESDON P.E.: The structure of the endometrial cysts of the ovary. *J Obstet Gynaecol Br Emp*, 44:69-84, 1957.
29. JENKINS S., OLIVE D.L., HANEY A.F.: Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol*, 67:335-8, 1957.
30. VERCELLINI P., AIMO G., DE GIORNI O., et al.: Is cystic ovarian endometriosis an asymmetric disease? *Br J Obstet Gynecol*, 105:1081-21, 1998.
31. KENNEDY S., PARDON H., BARLOW D.: Familial endometriosis. *J Assist Reprod Genet*, 12:32-4, 1995.
32. COXHEAD D., THOMAS E.J.: Familial inheritance of endometriosis in a British population: a case control study. *J Obstet Gynecol*, 13:42-4, 1993.
33. MOEN M.H., MAGNUS P.: The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 72:560-4, 1993.
34. HADFIELD R.M., MARDON H.J., BARLOW D.H. et al.: Endometriosis in monozygotic twins. *Fertil Steril*, 68:941-2, 1997.
35. KENNEDY S., HADFIELD R., MARDON H., et al.: Age of onset of pain symptoms in non-twin sisters concordant for endometriosis. *Hum Reprod*, 11:403-5, 1996.
36. KENNEDY S., HADFIELD R., WESTBROOK C., et al.: Magnetic resonance imaging to assess familial risk in relatives of women with endometriosis. *Lancet*, 352:1440-1, 1998.
37. KENNEDY S.: Is there a genetic basis to endometriosis? *Semin Reprod Endocrinol*, 15:309-18, 1997.
38. KONINCKX P.R., BRAET P., KENNEDY S.H., et al.: Dioxin pollution and endometriosis in Belgium. *Hum Reprod*, 9:1001-2, 1994.
39. ZEYNELOGLU H., ARICI A., OLIVE D.L.: Environmental toxins and endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 24:307-29, 1997.
40. RIER S.E., MARTIN D.C., BOWMAN R.E., et al.: Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol*, 21:433-41, 1993.
41. BARANOV V.S., IVASCHENKO T., BAKAY B., et al.: Proportion of the GSTM 1 0/0 genotype in some Slavic populations and its correlation with cystic fibrosis and some multifactorial diseases. *Hum Genet*, 97:516-20, 1996.
42. BARANOVA H., BOTHORISHVILLI R., CANIS M., et al.: Glutathione S-transferase M1 gene polymorphism and susceptibility to endometriosis in a French population. *Mol Hum Reprod* 1997;3:775-80.
43. BARANOVA H., CANIS M., IVASCHENKO T., et al.: Possible involvement of arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S transferase M1 and T1 genes in the development of endometriosis. *Mol Hum Reprod*, 5:636-41, 1999.
44. BISCHOFF F.Z., MARQUEZ-DO D., KOSUGY Y., et al.: Association of N-acetyltransferase 2 (NAT 2) genetic polymorphism resulting in decreased capacity to detoxify aromatic amines in women with endometriosis. *J Soc Gynecol Invest*, 5(suppl):111A, 1998.
45. CRAMER D.W., HORNSTEIN M.D., NG W.G., et al.: Endometriosis associated with the N314D mutation of galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT). *Mol Hum Reprod* 2:149-52, 1996.

