

## Approccio diagnostico all'endometriosi in età adolescenziale

S. CAMPO, V. CAMPO

L'endometriosi è la localizzazione ectopica di ghiandole e stroma endometriali al di fuori della cavità endometriale. È la causa più frequente di dolore pelvico cronico. Ancora non è chiaro il meccanismo eziologico. Secondo la teoria più accreditata, l'endometriosi è la conseguenza di un trapianto di cellule endometriali vitali rigurgitate durante il flusso mestruale attraverso le tube nella cavità peritoneale (1). La mestruazione retrograda avviene nel 75-80% delle donne ed è più frequente in quelle che sviluppano la malattia (2), probabilmente per un deficit dell'immunità cellulo mediata che in queste pazienti impedisce la distruzione delle cellule endometriali rigurgitate favorendone l'impianto (3). È stato evidenziato nelle donne con endometriosi un incremento dell'attività angiogenetica nel fluido peritoneale (4), favorita dagli estrogeni che determinano anche un aumento di VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) negli impianti endometriocici peritoneali (5).

Bisogna anche sottolineare che in circa il 7% delle donne con endometriosi si riscontrano sorelle o madri affette dalla stessa patologia, facendo pensare anche a una possibile trasmissione genetica di fattori predisponenti. La presenza di endometriosi è stata riscontrata infatti in 14 su 16 sorelle gemelle (6). L'incidenza di endometriosi nella popolazione di donne in età fertile sottoposta a laparoscopia, a prescindere dalla sintomatologia, è di circa il 45% (7), mentre nelle donne con dolore pelvico cronico tale incidenza arriva al 97% (8).

L'attenzione per l'endometriosi in età adolescenziale iniziò negli anni settanta con dei *case report* (9, 10) ed è notevolmente cresciuta negli ultimi anni.

Molte donne con endometriosi presentano i primi sintomi già nell'età adolescenziale e molte più donne hanno diagnosi di endometriosi in età adolescenziale.

La malattia in tutte le sue manifestazioni (endocrine, immunologiche, gastrointestinali) è più severa nelle

adolescenti.

Huffman aveva diagnosticato l'endometriosi solo in adolescenti con malformazioni ostruttive dei derivati mulleriani, considerando rara l'endometriosi nelle adolescenti senza malformazioni (11).

Negli anni ottanta cominciarono le prime osservazioni di endometriosi nelle adolescenti con e senza malformazioni ostruttive delle vie genitali.

Infatti anomalie del tratto genitale sono state riscontrate nel 6-11% di adolescenti con endometriosi, specialmente utero didelfo con patologia ostruttiva monolaterale (12, 13).

### Età di comparsa

Nel 1980 Goldstein riportò un caso di endometriosi 5 mesi dopo il menarca in una ragazza senza malformazioni ostruttive (12).

Nel 1996 Reese riportò il primo caso di endometriosi diagnosticato prima del menarca (14).

Nel 2000 Laufer riscontrò 3 casi di endometriosi prima del menarca, uno in una ragazza di 8,5 anni (15). Nel 2002 Bai et al. hanno individuato 1 caso di endometriosi diagnosticato prima del menarca (16).

### Teoria patogenetica

Questi casi avvalorano l'ipotesi che, in alcune adolescenti l'endometriosi possa originare da residui embrionali di cellule mulleriane presenti nella pelvi e stimulate dagli ormoni steroidei presenti già all'inizio del telarca. Il concetto che l'endometriosi possa essere sintomatica già prima del menarca, sposta quindi l'attenzione già al periodo del telarca per effettuare una diagnosi precoce.

### Incidenza

Nel 1953 Meigs riportava un'incidenza di endometriosi nelle adolescenti del 6% (17).

Approccio diagnostico all'endometriosi in età adolescenziale

TABELLA 1 - INCIDENZA DI ENDOMETRIOSI ED ETÀ.

Età	Lautfer 1997 (13)	Bai 2002 (16)
11-13	12%	12%
14-19	N.R.	25.7%
> 20	54%	48%

TABELLA 2 - SINTOMI DELLE PAZIENTI ADOLESCENTI CON ENDOMETRIOSI (Goldstein et al., 1980).

Dolore	100%
- ciclico	64%
- aciclico	36%
Cicli irregolari	28%
Dispaurenia	25%
Disfunzioni gastrointestinali	21%
Perdite vaginali	12%
Disfunzioni vescicali	5%

Attualmente si stima un'incidenza di endometriosi nelle adolescenti tra il 4 ed il 17% (18). L'incidenza esatta di endometriosi nelle adolescenti è difficile da stabilire, visto che l'endometriosi è diagnosticata solo nelle ragazze sottoposte a chirurgia. Nelle adolescenti con dolore pelvico cronico, l'incidenza è variabile tra il 19% e il 65%. In una serie di 282 adolescenti con dolore pelvico cronico, l'incidenza di endometriosi è stata del 45% (19).

Nelle adolescenti con dolore pelvico cronico non responsive al trattamento con contraccettivi orali o antinfiammatori non steroidei FANS, l'incidenza varia tra il 69% ed il 73% (13).

L'incidenza di endometriosi nelle adolescenti con dolore pelvico cronico aumenta con l'età (13, 16) (Tab. 1).

## Diagnosi

Nella maggior parte dei casi la diagnosi di endometriosi nell'adolescente è difficile e spesso viene effettuata con notevole ritardo.

Il 47% delle donne con endometriosi riferisce di avere consultato un medico 5 volte o più prima della diagnosi ed il numero di medici consultati prima di arrivare alla diagnosi è più elevato nelle donne in cui i sinto-

TABELLA 3 - TIPI DI LESIONI OSSERVATI IN LAPAROSCOPIA IN 49 RAGAZZE ADOLESCENTI CON ENDOMETRIOSI.

Tipo di lesione	%
Rossa	81.6
Pigmentata (blu/nera)	75.5
Superficiale	98.0
Vescicolare	40.8
Bianca	6.1
Profonda	12.2
Tasca	18.4

TABELLA 4 - REPERTI LAPAROSCOPICI IN 217 PAZIENTI IN ETÀ FERTILE CON DOLORE PELVICO CRONICO (Clinica Ostetrica e Ginecologica Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma).

Reperto	Pazienti	%
Normale	69	31.8
Endometriosi	45	20.7
Tumefazioni ovariche	39	17.9
Aderenze	30	13.8
Miomi	15	6.9
PID	13	6
Altro	6	2.7

mi compaiono in epoca adolescenziale (20).

Il quadro clinico dell'endometriosi nell'adolescente può essere differente da quello della donna adulta. La malattia in tutte le sue manifestazioni (endocrine, immunologiche, gastrointestinali) è più severa nelle adolescenti. Infatti spesso l'adolescente si lamenta di dolori aciclici, sintomi gastrointestinali e perdite ematiche atipiche (Tab. 2).

Nei 2/3 dei casi, i primi sintomi pelvici si manifestano prima dei 20 anni e nel 38% dei casi i primi sintomi si sono manifestati prima dei 15 anni. Il dolore è particolarmente severo nelle donne che hanno i primi sintomi pelvici prima dei 15 anni (20). Nelle adolescenti con sintomi pelvici iniziati prima dei 20 anni il dolore è più localizzato nell'area dell'utero, nella porzione centrale della pelvi e al retto.

Nelle adolescenti con sintomi pelvici iniziati più tardivamente la localizzazione del dolore è riferita alle

TABELLA 5 - FATTORI IMPLICATI NELLA GENESI DI DOLORE PELVICO CRONICO.

Endometriosi	Dolore muscolare
Malattia infiammatoria pelvica (P.I.D.)	Postura da dolore pelvico
Aderenze	<i>Nerve entrapment</i>
Sindrome del colon irritabile	Dolore riflesso/riferito
Stipsi	Dolore neuropatico
Cistite interstiziale	Fattori psicosociali
Sindrome uretrale	Dolore psicogeno
Dolore pelvico "meccanico"	Violenza fisica/sessuale

zone delle ovaie.

I sintomi più frequentemente associati all'endometriosi dopo la dismenorrea sono la stanchezza (87%) poi sintomi intestinali (85%). Nelle adolescenti con endometriosi in cui i primi sintomi pelvici compaiono prima dei 15 anni è frequente il riscontro di perdite ematiche a metà ciclo, così come la comparsa di nausea e vomito durante il flusso mestruale. Nelle adolescenti con endometriosi è frequente anche il riscontro di allergie, e l'età di comparsa di queste allergie è nel periodo adolescenziale (20).

Dal punto di vista clinico l'endometriosi deve essere sospettata in presenza di dolore pelvico, dispareunia, dismenorrea. L'anamnesi deve considerare: 1) storia familiare e personale (presenza di altri casi di endometriosi nella famiglia, malattie infiammatorie intestinali, cistite interstiziale, lupus eritematoso, fibromialgia, tumori); 2) storia mestruale; 3) localizzazione del dolore, epoca di comparsa, severità, durata, relazione con il ciclo mestruale (dolore ciclico o non ciclico), eventuali fattori aggravanti o riducenti il dolore; 4) caratteristiche dell'alvo e della minzione; 5) attività sessuale; 6) eventuali precedenti trattamenti medici chirurgici e la loro efficacia. Certamente può aiutare la presenza di dolore pelvico all'esplorazione bimanuale vaginale o rettale, la presenza di retroversione uterina poco mobile, la dolorabilità che aumenta durante la visita, la presenza di masse annessiali. Bisogna considerare però che molte donne con endometriosi hanno una esplorazione pelvica completamente normale (21) e che stadi avanzati di endometriosi così come gli endometriomi sono rari nell'adolescente.

Un metodo non invasivo come la diagnostica con ultrasuoni ha una scarsa sensibilità nel documentare impianti focali (22) e la RNM può evidenziare impianti

endometriali superficiali con una sensibilità di circa il 60%. Anche il dosaggio dei livelli sierici di CA-125 non è indicativo della presenza di endometriosi, specie negli stadi iniziali (23). Pertanto anche nelle adolescenti la laparoscopia è considerata l'esame più utile perché consente:

- una diagnosi,
- un trattamento chirurgico delle eventuali lesioni,
- una valutazione prognostica.

Bisogna poi considerare che l'apparenza dell'endometriosi nell'adolescente può essere atipica, che la maggior parte delle adolescenti sottoposte a laparoscopia ha lesioni classificabili come stadio 1 (77-92%) o stadio 2 (8-23%) della *American Fertility Society* (13, 14) e che sono più frequenti le lesioni rosse, chiare, vescicolari, rispetto alle lesioni nere più tipiche dell'età adulta (Tab. 3).

Inoltre la diagnosi molto spesso è legata all'esperienza dell'operatore essendo stato evidenziato che il valore predittivo positivo delle lesioni superficiali consistenti con endometriosi confermata successivamente con l'esame istologico, varia tra il 14 ed il 65% a seconda del tipo di lesioni osservate (vescicole rosse, lesioni pigmentate, finestre peritoneali, ecc.) o della localizzazione delle lesioni (24, 25). Una biopsia delle lesioni sospette durante la laparoscopia può aiutare a confermare la diagnosi, mentre non sembrerebbe utile la biopsia del peritoneo apparentemente normale.

In una serie recente di 180 adolescenti sottoposte a laparoscopia per dolore pelvico cronico, un reperto patologico era stato riscontrato nel 40% dei casi: endometriosi era presente nel 25%, cisti ovariche nel 7%, cisti paraovariche nel 3%, malattia infiammatoria pelvica nel 3%, aderenze pelviche nel 2% (26). Nella nostra esperienza, in una serie di 217 pazienti in età fertile con dolore pelvico cronico sottoposte a laparoscopia, un reperto normale era stato riscontrato nel 32% dei casi, mentre l'endometriosi era presente nel 20% delle pazienti (Tab. 4).

Nel 1996 per la prima volta è stata descritta una tecnica laparoscopica in anestesia locale eseguibile in day surgery per il riconoscimento dei punti di origine del dolore con la paziente vigile (27) con l'utilizzo di un laparoscopio di 2 o 3 mm, ma l'utilità clinica di questa metodica nelle adolescenti non è stata ancora valutata.

La localizzazione più frequente dell'endometriosi nelle adolescenti è il cavo retto-vaginale ed i legamenti utero-sacrali, meno frequente è l'endometrioma.

In uno studio che comprendeva ragazze tra 13 e 20 anni lesioni profonde erano evidenti (28):

- nel 58% nei legamenti utero-sacrali;
- nel 31% nel cavo retto-vaginale;
- nel 19% nel retto;
- nell'11% nei pilastri vescicali.

La relativa minore frequenza dell'endometrioma nell'adolescente potrebbe essere spiegata con il minor tempo che la metaplasia o l'impianto superficiale avreb-

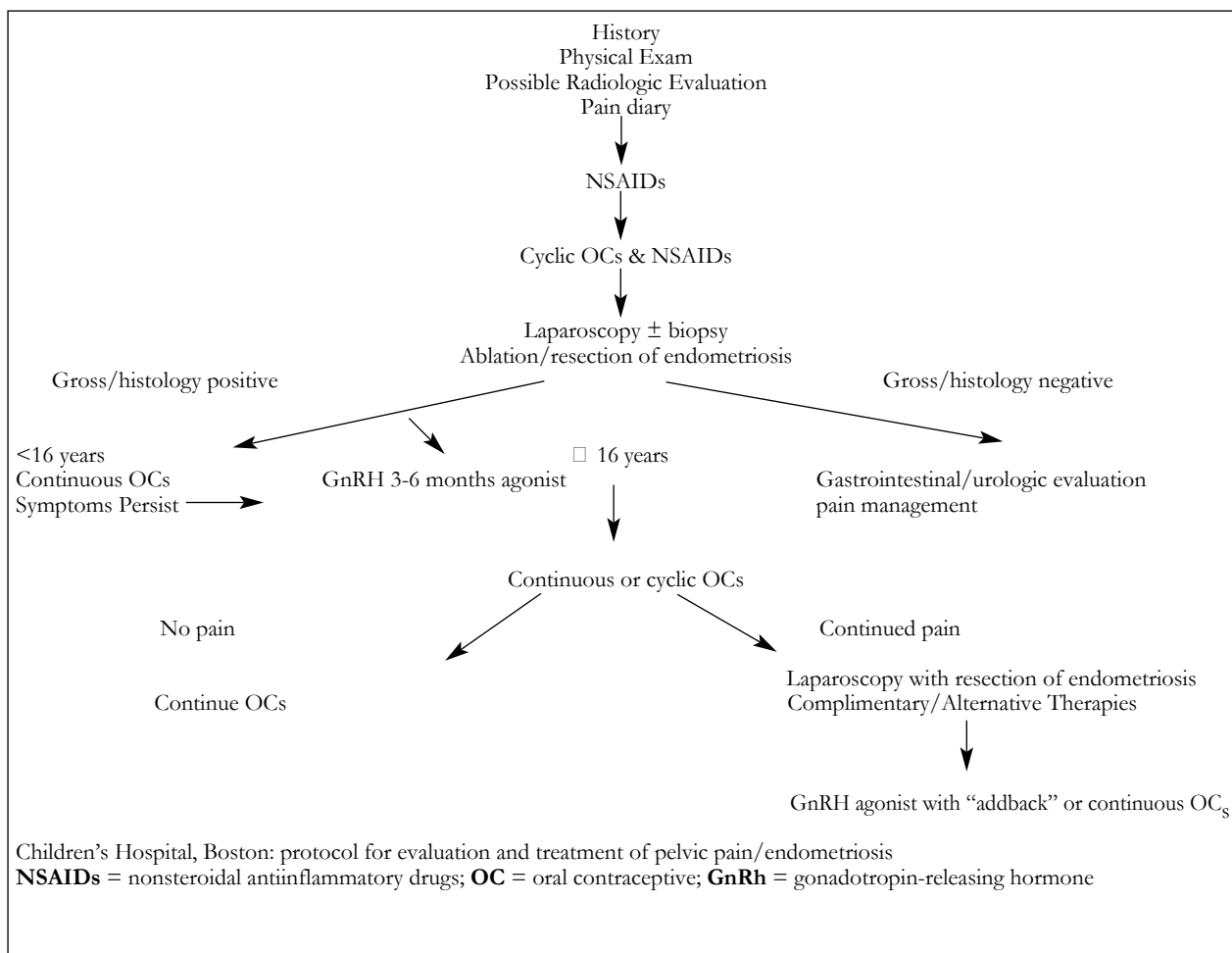


Fig. 1 - Algoritmo diagnostico-terapeutico nelle pazienti con dolore pelvico cronico (Propst and Laufer, 1999).

bero per determinare l'invaginazione della capsula ovarica. Inoltre, la diversa localizzazione dell'endometriosi potrebbe essere dovuta anche alla caratteristica anatomica della pelvi dell'adolescente, con le tube poste molto lateralmente e più lontano dalle ovaie rispetto alla donna adulta.

La severità dei sintomi spesso non si correla con lo stadio della malattia (29).

Porpora ha evidenziato in 90 pazienti con endometriosi che la gravità del dolore si correlava con la presenza di aderenze pelviche e l'estensione delle aderenze agli annessi (30).

Goldstein ha dimostrato che l'89% di adolescenti con dolore pelvico e aderenze, ottiene un sensibile miglioramento del dolore dopo adesiolisi (31).

## Prognosi

La maggiore frustrazione per il medico e la paziente

è l'incapacità a differenziare una endometriosi progressiva da una endometriosi non progressiva o minimamente progressiva. Un'altra frustrazione è il problema della ricorrenza del dolore pelvico dovuto alla persistenza dell'endometriosi dopo il trattamento laparoscopico.

L'endometriosi invasiva e la presenza di aderenze nelle adolescenti può essere predittiva di elevati stadi della malattia in futuro (28).

In uno studio prospettico con un follow-up medio di 15 anni lo stadio dell'endometriosi alla diagnosi iniziale era correlato con la persistenza e l'intensità del dolore (32).

## Ruolo del ginecologo

Educare la madre a far visitare più precocemente possibile le figlie adolescenti con dolore pelvico cronico, specie se in famiglia sono presenti altri casi di endo-

metriosi.

Informare correttamente l'adolescente sulla malattia, sul decorso, sulle possibilità terapeutiche.

Rieducare i medici di famiglia, il personale sanitario a considerare la possibilità che l'endometriosi sia presente già dopo il telarca nelle adolescenti con dolore pelvico cronico.

Auspicare una maggior collaborazione tra ginecologo e istopatologo per una migliore classificazione istologica dell'endometriosi che si correli con la prognosi clinica. Bisogna comunque sottolineare che spesso per le giovani pazienti che soffrono di dolore pelvico cronico è indispensabile un approccio multidisciplinare all'iter diagnostico-terapeutico per le molteplici cause che possono contribuire all'origine del dolore pelvico (Tab. 5).

Questo implica la formazione di un gruppo di clinici che lavora insieme.

Il *core* del *team* deve essere costituito da:

- ginecologo,
- psicologo,
- anestesista esperto di terapia del dolore,
- fisioterapista.

Deve inoltre esistere una stretta collaborazione con:

- gastroenterologo,
- urologo,
- ortopedico,
- psichiatra.

## Conclusione

Il dolore pelvico cronico è una patologia complessa, talvolta multifattoriale, di frequente riscontro nell'adoles-

scenza, difficile da diagnosticare. Spesso infatti siamo chiamati a distinguere una patologia di origine ginecologica come l'endometriosi da altre cause frequenti che possono interessare altri organi o apparati o fattori fisici, psicologici ed ambientali.

Per le giovani pazienti che soffrono di dolore pelvico cronico pertanto appare indispensabile un approccio multidisciplinare all'iter diagnostico-terapeutico che preveda la partecipazione contemporanea di un *team* di specialisti per diagnosticare, risolvere o alleviare i sintomi.

Pertanto sembra corretto riservare la laparoscopia alle ragazze che non trovano giovamento con le alternative terapeutiche mediche, fisioterapiche e psicologiche proposte dal *team* di specialisti o in cui la diagnostica iniziale fa sospettare una patologia ginecologica come endometriosi, aderenze, flogosi.

Sanfilippo recentemente ha riportato il caso emblematico di una ragazza di 18 anni sottoposta per ben tre volte ad una laparoscopia per coliche pelviche che sempre aveva evidenziato una endometriosi minima trattata con vaporizzazione laser o diatermocoagulazione dei focolai e nella quale le cause del dolore pelvico cronico risiedevano invece in una sindrome del colon irritabile. Inoltre la valutazione dei *trigger point* aveva evidenziato la sede del dolore, e l'iniezione di anestetico nel sito affetto aveva portato finalmente ad un significativo miglioramento del dolore (33). Nella Figura 1 è riportato un algoritmo diagnostico-terapeutico proposto da Propst e Laufer (34) per le adolescenti con dolore pelvico cronico.

## Bibliografia

1. SAMPSON J. A.: *Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity*. Am J Obstet Gynecol; 14: 422-469, 1927.
2. LIU D.T.Y., HITCHCOCK A.: *Endometriosis: Its association with retrograde menstruation, dysmenorrheal and tubal pathology*. Br J Obstet Gynaecol; 93: 859-862, 1986.
3. HALME J., BECKER S. HASKILL S.: *Altered maturation and function of peritoneal macrophages: Possible role in pathogenesis of endometriosis*. Am J Obstet Gynecol; 156: 783-789, 1987.
4. MATARESE G., ALVIGGI C., SANNA V., HOWARD J.K., LORD G.M., CARAVETTA C., et al.: *Increased leptin levels in serum and peritoneal fluid of patients with pelvic endometriosis*. J Clin Endocrinol Metab; 85: 2483-7, 2000.
5. SHIFREN J.I., TSENG J.F., ZALOUDEK C.J., RYAN I.P., MENG Y.G., FERRARA N., et al.: *Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: Implication for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis*. J Clin Endocrinol Metab; 81: 3112-8, 1996.
6. HADFIELD R.M., PARDON H.J., BARLOW D.H., KENNEDY S.H.: *Endometriosis in monozygotic twins*. Fertil Steril; 68: 941-2, 1997.
7. SANGI-HAGHPEYKAR H., POINDEXTER A.N.: *Epidemiology of endometriosis among parous women*. Obstet Gynecol; 85: 983-92, 1995.
8. LING F.: *Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis*. Obstet Gynecol; 93: 51-8, 1999.
9. DERRYBERRY and BONNEY: *Pelvic endometriosis in a 15-year-old: Report of a case*. Obstet Gynecol; 27: 558-61, 1966.
10. BULLOCK J.L. et al.: *Symptomatic endometriosis in teen-agers: a reappraisal*. Obstet Gynecol; 43: 896-900, 1974.
11. HUFFMAN J.W.: *Endometriosis in young teen-age girls*. Pediatr Ann; 10:44-9, 1981.
12. GOLDSTEIN D., DECHOLNOKY C., EMANS S.J.: *Adolescent endometriosis*. J Adol Health Care; 1: 37-41, 1980.
13. LAUFER M.R., GOITEIN L., BUSH M., et al.: *Prevalence of endometriosis in adolescent women with chronic pelvic pain non responding to conventional therapy*. J Pediatr Adolesc Gynecol; 10: 199-202, 1997.
14. REESE K.A., REDDY S., ROCK J.A.: *Endometriosis in an adolescent population: The Emory experience*. J Pediatr Adolesc Gynecol; 9: 125-128, 1996.

Approccio diagnostico all'endometriosi in età adolescenziale

15. LAUFER M.R.: *Premenarchal endometriosis without an associated obstructive anomaly: presentation, diagnosis and treatment.* Fertil Steril; 74: S15, 2000.
16. BAI S.W., CHO H.J., KIM J.H. et al.: *Endometriosis in an adolescent population: the Severance Hospital in Korean experience.* Yonsei Med J; 43: 48, 2002.
17. MEIGS J.V.: *Endometriosis: etiology, role of marriage and parity. Conservative treatment.* Obstet Gynecol; 2: 46-53, 1953.
18. RANNEY B.: *Etiology, prevention and inhibition of endometriosis.* Clin Obstet Gynecol; 23: 875-82, 1980.
19. LAUFER M.R., GOLDSTEIN D.P.: *Pelvic pain, dysmenorrhea and premenstrual syndrome.* In: Pediatric and adolescent gynecology. Fourth edition. Edited by SJ Emans, MR Laufer, DP Goldstein. Boston, Little Brown, pp363-410, 1998.
20. BALLWEG M.L.: *Big picture of endometriosis helps provide guidance on approach to teens: comparative historical data show endo starting younger, is more severe.* J Pediatr Adolesc Gynecol; 16 (3 suppl.) S21-26, 2003.
21. VERCELLINI P., TESPIDID L., DE GIORGI O., CORTESI I., PARAZZINI F., CROSIGNANI P.G.: *Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization.* Fertil Steril; 65: 299-304, 1995.
22. UMARIA N., OLLIFF J.F.: *Imaging features of pelvic endometriosis.* Br J Radiol; 74: 556-562, 2001.
23. MOL B.W., MAYRAM N., LIJMER J.G., WIEGERINCK M.A., BONGERS M.Y., van der VEEN F., et al.: *The performance of CA125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis.* Fertil Steril; 70:1101-8, 1998.
24. WALTER A.J., HENTZ J.G., MAGTIBAY P.M., CORNELLA J.L., MAGRINA J.F.: *Endometriosis: Correlation between histologic and visual findings at laparoscopy.* Am J Obstet Gynecol; 184: 1407-13, 1998.
25. STRATTON P., WINKEL C.A., SINAI N., MERINO M.J., ZIMMER C., NIEMAN L.K.: *Location, color, size, depth, and volume may predict endometriosis in lesions resected at surgery.* Fertil Steril; 78: 743-9, 1998.
26. KONTORAVDIS A., HASSAN E., HASSIAKOS D., et al.: *Laparoscopic evaluation and management of chronic pelvic pain during adolescence.* Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology; 26: 76-77, 1999.
27. PALTER S., OLIVER D.: *Office microlaparoscopic under local anaesthesia for chronic pelvic pain.* J of the Am Assoc Gynecol Laparosc; 3: 359-64, 1996.
28. DAVIS G.D., THILLET E., LINDEMANN J.: *Clinical characteristics of adolescent endometriosis.* J Adolesc Health; 14: 362-368, 1993.
29. DEMCO L.: *Mapping the source and character of pain due to endometriosis by patient-assisted laparoscopy.* J Am Ass Gynecol Laparosc; 5: 241-5, 1998.
30. PORPORA M.G., KONICKX P.R., PIAZZE J. et al.: *Correlation between endometriosis and pelvic pain.* J Am Assoc Gynecol Laparosc; 6: 429-434, 1999.
31. GOLDSTEIN D.P., DE CHOLNOKY C., EMANS S.J. et al.: *Laparoscopy in the diagnosis and management of pelvic pain in adolescents.* J Reprod Med; 24: 251-6, 1999.
32. STOVALL D.W., BOWSER L.M., ARCHER D.F., et al.: *Endometriosis-associated pelvic pain: evidence for an association between the stage of disease and a history of chronic pelvic pain.* Fertil Steril; 68: 13-18, 1997.
33. SANFILIPPO J.: *Oh, the dilemma of dysmenorrhea - What's new?.* J Pediatr Adolesc Gynecol; 14: 1-2, 2001.
34. PROPST A.M., LAUFER M.R.: *Endometriosis in adolescents. Incidence, diagnosis and treatment.* J Reprod Med; 44: 751-758, 1999.