

Endometriosi e dolore pelvico: il ruolo del ginecologo

M.G. PORPORA, A. FERRO, D. PALLANTE, E.V. COSMI

L'endometriosi è una patologia benigna che frequentemente si associa a dolore pelvico cronico.

La prevalenza della sintomatologia dolorosa varia nelle diverse statistiche: il 2-43% delle donne sono asintomatiche, il 30-90% lamentano dismenorrea, il 26-60% dolore pelvico cronico (DPC), il 16-45% dispareunia profonda, meno frequentemente stranguria, dolore alla defecazione o in altra sede (1). Il 45-70% delle adolescenti sottoposte a laparoscopia per dolore pelvico cronico è affetta da endometriosi (2).

Alla luce di tutte le possibili cause "ginecologiche e non ginecologiche" in grado di determinare dolore pelvico, come si può stabilire la responsabilità dell'endometriosi nel determinismo della sintomatologia?

Si possono infatti distinguere due grandi gruppi di cause del DPC: non ginecologiche e ginecologiche. Tra le prime le più frequenti sono le alterazioni organiche e funzionali del sistema gastrointestinale (50-80% dei casi), le affezioni neurologiche e muscolo-scheletriche (30-70%) e le patologie urinarie (5%). Le cause ginecologiche includono l'endometriosi ovarica e/o peritoneale, le aderenze pelviche, la malattia infiammatoria pelvica subacuta e cronica, il pregresso taglio cesareo, l'adenomiosi, il varicocele pelvico, le neoplasie maligne, meno frequentemente i miomi uterini, le malformazioni mulleriane, la gravidanza ectopica cronica, le masse ovariche, la presenza di dispositivi intrauterini, le stenosi cervicali e la retroversione uterina (3).

Il dolore pelvico cronico, a causa delle molteplici cause che lo determinano, necessita quindi di un approccio multidisciplinare.

La diagnosi nella paziente con dolore pelvico richiede un'accurata anamnesi comprensiva della storia familiare, con particolare attenzione alla storia ginecologica e ostetrica, alla vita sessuale, alle caratteristiche del dolore e alle eventuali associazioni con altri sintomi. Le informazioni ottenute e l'esame obiettivo indirizzeran-

no i successivi accertamenti. Solo quando è verosimile una causa ginecologica suscettibile di una terapia chirurgica è opportuno eseguire una laparoscopia. Nella nostra esperienza su 280 donne inviate al nostro ambulatorio per dolore pelvico, solo il 56,7% avevano una patologia ginecologica. Complessivamente l'endometriosi è stata confermata nel 40% dei casi, seguita dalla patologia gastrointestinale presente nel 22% delle pazienti, ma il dato più importante è stata la contemporanea presenza di più patologie nel 18% delle donne.

Quando l'endometriosi si trova in associazione con altre patologie si possono verificare diverse condizioni: il dolore è causato dall'endometriosi, il dolore è causato da entrambi i fattori, il dolore è causato solo dalle altre malattie e la presenza della malattia è accidentale. È importante valutare quindi il ruolo causale dell'endometriosi per evitarne sia l'"*under*" che l'"*over treatment*".

Inoltre, sono ancora oggetto di studio i meccanismi che provocano il dolore nelle donne con endometriosi ed i rapporti tra la presenza, l'intensità ed il tipo di sintomatologia e i diversi tipi e localizzazioni delle lesioni.

Nella genesi del dolore da endometriosi possono essere coinvolti diversi meccanismi quali l'infiammazione peritoneale, l'infiltrazione dei nervi, il danno tessutale, il rilascio di mediatori chimici del dolore, la formazione di aderenze e la rottura dell'endometrioma che provoca un dolore acuto. Dati discordanti sono stati riportati sul ruolo delle prostaglandine e di altri mediatori dell'infiammazione, del tipo di lesioni peritoneali, dello stadio, della presenza e dimensioni dell'endometrioma o di eventuali fattori psicologici.

Vercellini nel 1996 aveva ipotizzato che le lesioni "rosse" fossero responsabili di una sintomatologia di tipo funzionale come la dismenorrea mentre quelle bianche fossero responsabili della dispareunia o del DPC (4). Successivamente, Muzii non ha confermato le ipotesi di Vercellini ma ha dimostrato come la frequenza e la severità della dismenorrea e della dispareunia fossero minori nelle pazienti con endometrioma ovarico rispetto a quelle con lesioni in altre sedi (5).

Altri autori, invece, hanno riportato un'associazione significativa tra gli endometriomi ovarici, la dismenorrea e il dolore pelvico (6). Il dato più evidente in lettera-

tura è l'associazione tra l'intensità del dolore e la presenza di endometriosi profonda (lesione che infiltra per una profondità superiore a 5 mm di spessore).

Nel 1999 abbiamo pubblicato uno studio condotto su 90 pazienti che presentavano dolore pelvico cronico e sottoposte a laparoscopia per endometriosi, allo scopo di valutare le eventuali correlazioni tra l'endometriosi e il dolore.

In queste pazienti il sintomo più frequente era la dismenorrea, presente nell'80% di esse, seguito dal DPC (61,1%) e dalla dispareunia profonda (43,3%). Il DPC era correlato sia alla dismenorrea che alla dispareunia profonda, mentre non c'era nessun rapporto tra la presenza di quest'ultimo sintomo e la dismenorrea; ciò indica che, evidentemente, i meccanismi responsabili di questi 2 tipi di dolore devono essere almeno in parte diversi. Abbiamo trovato inoltre un'associazione significativa tra la presenza e l'estensione delle aderenze annessiali e la dismenorrea e il DPC, mentre l'endometriosi profonda, localizzata sui legamenti utero-sacrali era correlata con dispareunia profonda ed il DPC. Gli endometriomi ovarici di per sé non sembrano influenzare la sintomatologia, tuttavia, poiché si associano alla presenza di aderenze, all'analisi multivariata questi ultimi sono fattori di rischio per il dolore (7). Non abbiamo riscontrato invece alcuna associazione tra lo stadio della malattia, secondo la classificazione dell'*American Fertility Society* (rAFS) e la sintomatologia; ma quando la malattia è stata classificata secondo la stadiazione di Louvain (*Louvain AFS stage*) (8), che include un V stadio in presenza di endometriosi profonda senza endometriomi ovarici e un VI stadio quando sono presenti sia l'endometriosi profonda che endometriomi ovarici, l'associazione risulta essere significativa. L'endometriosi profonda, le aderenze pelviche e gli endometriomi ovarici sono, quindi, fattori predittivi indipendenti di dolore pelvico e determinante era la loro associazione.

Recentemente Fauconnier ha dimostrato l'importanza della sede delle lesioni profonde nel determinare dispareunia, dismenorrea e dolore pelvico cronico. In particolare è emerso che le donne che presentavano lesioni a carico dei legamenti utero sacrali manifestavano più frequentemente dispareunia; coloro che presentavano lesioni intestinali lamentavano DPC; mentre, coloro che avevano il Douglas occluso da aderenze mostravano una marcata dismenorrea (9).

Non essendoci dati univoci sui meccanismi eziopatogenetici dell'endometriosi e del dolore ad essa correlato, risulta difficile stabilire una terapia medica e/o chirurgica in grado di risolvere in maniera definitiva la malattia. Le terapie, comunque, possono essere utili nell'alleviare e, talvolta, risolvere la sintomatologia, favorire la fertilità, ridurre l'estensione dei focolai e ripristinare l'anatomia della pelvi. La scelta del tipo di terapia si basa su diversi fattori: le dimensioni, la localizzazione e l'estensione della malattia, l'età della paziente

e la sintomatologia.

La terapia medica mira a ridurre il livello degli estrogeni in modo da porre un freno allo sviluppo dell'endometriosi; il trattamento chirurgico consiste nella escissione o distruzione degli impianti endometrioidici, adesiolisi o interruzione delle fibre nervose afferenti (neurectomia presacrale o la resezione dei legamenti utero-sacrali, LUNA).

Bisogna considerare che è possibile che sia dopo la sospensione della terapia medica, che dopo l'intervento chirurgico, possa ricomparire la sintomatologia; tutto questo rende più difficile stabilire l'approccio terapeutico più adeguato.

In alcuni casi si può tenere una condotta di attesa, o avvalersi solo dell'uso di antidolorifici (FANS), sottoponendo la donna a controlli regolari per valutare l'evoluzione della patologia. Nelle pazienti molto sintomatiche, tuttavia, la chirurgia sembra essere l'opzione più efficace, alla quale può eventualmente essere associata la terapia medica (10).

La terapia medica si basa attualmente sull'uso degli analoghi del GnRh ai quali oggi spesso si associa una terapia ormonale sostitutiva "*add-back*" per ridurre gli effetti osteoporotici secondari (11), del gestrinone e del danazolo, degli estroprogestinici e dei progestinici.

Negli ultimi anni, grazie allo studio su modelli animali e alle nuove acquisizioni in biologia molecolare, si stanno mettendo a punto approcci alternativi (nuove categorie di farmaci e diverse vie di somministrazione in grado di rendere più maneggevoli i farmaci già in uso). Esistono, infatti, una serie di terapie che potrebbero venire potenzialmente impiegate nel trattamento dell'endometriosi come gli antiprogestinici (bloccano l'azione proliferativa degli estrogeni con un meccanismo antiestrogenico non competitivo) (12), gli inibitori dell'aromatasi (bloccano l'attività di questo enzima nel tessuto impedendo la produzione locale di estrogeni), gli immunomodulatori (stimolano il sistema immunitario favorendo l'eliminazione di cellule endometriali ectopiche), gli antagonisti del GnRh (causano una immediata soppressione delle gonadotropine, evitando il fenomeno del "*flare-up*" che si verifica alla somministrazione degli agonisti del GnRh) (13), il danazolo per via vaginale (annulla i noti effetti collaterali sistemici del farmaco assunto per os) e i dispositivi intrauterini al levonorgestrel. A favore dell'utilizzo della terapia medica ci sono la possibile regressione spontanea della sintomatologia, la possibile recidiva dopo trattamento chirurgico, l'assenza dei rischi legati all'intervento, la variabilità dei risultati determinata dall'esperienza dell'operatore. Altrettanto evidenti sono però i numerosi effetti collaterali (osteoporosi, vampate di calore, depressione, irsutismo, acne, ecc), la loro inefficacia nei confronti dell'endometrioma ovarico e delle aderenze e la mancanza di trials clinici a lungo termine che ne stabiliscono la reale efficacia e non ultimo il loro costo elevato.

Allo scopo di valutare la recidiva del dolore dopo trattamento chirurgico abbiamo condotto uno studio su 165 pazienti affette da endometriosi sottoposte a chirurgia laparoscopica che hanno avuto un follow-up di almeno 2 anni. Nella nostra esperienza la terapia chirurgica è stata significativamente efficace nel ridurre la sintomatologia dolorosa in oltre l'80% dei casi. Non abbiamo riscontrato alcuna correlazione tra la recidiva del dolore e lo stadio della malattia (ASRM); mentre, è risultata significativa la sua associazione con il punteggio preoperatorio della dismenorrea (secondo la scala VAS), i pregressi interventi per endometriosi e l'uso di induttori dell'ovulazione.

Come riportato in letteratura, non abbiamo trovato una correlazione significativa tra la recidiva del dolore e il tipo di terapia medica postoperatoria somministrata (l'assunzione di solo GnRha, di solo E-P, di GnRha in

combinazione con E-P), né tra la recidiva del dolore e la recidiva dell'endometrioma ovarico.

L'assenza di certezze sulle cause che determinano il dolore nelle pazienti affette da endometriosi e le notevoli controversie sul miglior approccio terapeutico, rende difficile definire un trattamento standard per questa patologia. Non c'è dubbio tuttavia che nelle donne con endometriosi profonda e/o con endometriomi ovarici sintomatici, la laparoscopia operativa rappresenta la terapia di elezione. La terapia chirurgica combinata alla terapia medica è efficace nel ridurre la recidiva del dolore postoperatorio a breve termine, anche se, a lungo termine, l'incidenza del dolore tra coloro che hanno ricevuto terapia medica dopo chirurgia rispetto a coloro che non l'hanno ricevuta non sembra essere differente (14, 15, 16).

Bibliografia

- MARANA R., MUZZI L., CARUANA P., DELL'ACQUA S., MANCUSO S.: *Evaluation of the correlation between endometriosis extent, age of the patients and associated symptomatology*. Acta Eur Fertil, 22 (4): 209-212, 1991.
- GOMEL V., TAYLOR P.J.: *Pelvic pain*. In Gomel V, Taylor PJ, editor. *Diagnostic and operative laparoscopy*. St Louis: Mosby, 115-122, 1995.
- WALKER J.J., IRVINE G.: *How should we approach the management of pelvic pain?* Gynecol Obstet Invest, 45: 6-11, 1998.
- VERCELLINI P., TREPIDI L. et al.: *Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization*. Fertil Steril, 65: 299-304, 1996.
- MUZII L., MARANA R., PEDULLA S., CATALANO G.F., MANCUSO S.: *Correlation between endometriosis-associated dysmenorrhea and the presence of typical or atypical lesions*. Fertil Steril, 68(1): 19-22, 1997.
- FEDELE, BIANCHI F. et al.: *Pain symptoms associated with endometriosis*. Obstet Gynecol, 79: 767-769, 1992.
- PORPORA M.G., KONICKX P.R., PIAZZE J., NATILI M. et al.: *Correlation between Endometriosis and Pelvic Pain*. The J. Am Ass. Gyn. Lap. november 1999, vol. 6, no 4.
- KONICKX P.R.: *Biases in the endometriosis literature. Illustrated by 20 years of endometriosis research in Leuven*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 81(2): 259-71, 1998.
- FAUCONNIER A., CHAPRON C., DUBUISSON JB., VIEIRA M., DOUSSET B., BREART G.: *Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis*. Fertil Steril, 78(4): 719-26, 2002.
- WALKER J.J.: *Moving toward a new therapeutic model for chronic pelvic pain: a summary*. Int. J. Gyn. Obs., 71(1) S31-S32, 2001.
- PIERCE J.S., GAZVANI R.M., FARQUHARSON R.G.: *Long term use of gonadotrophin-releasing hormone analogs and hormone replacement therapy in the management of endometriosis: a randomized trial with a 6 year follow-up*. Fertil Steril, 74: 964-968, 2000.
- NEULEN J.: *RU 486 (mifepristone): induction of dose dependent elevations of estradiol receptor in endometrium from ovariectomized monkeys?* J Clin Endocrinol Metab, 71: 1074-5, 1990.
- HORNSTEIN M.D., SURREY E.S., WEISBERG G.W., CASINO L.A.: *Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study*. Lupron Add-Back Study Group. Obstet Gynecol, 91(1): 16-24, 1998.
- PARAZZINI F., FEDELE L., BUSACCA M., FALSETTI L., PELLEGRINI S., VENTURINI P.L., STELLA M.: *Postsurgical medical treatment of advanced endometriosis: results of a randomized clinical trial*. Am J Obstet Gynecol, 171(5): 1205-7, 1994.
- MUZII L., MARANA R., CARUANA P., CATALANO G.F., MARGUTTI F., PANICI P.B.: *Postoperative administration of monophasic combined oral contraceptives after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas: a prospective, randomized trial*. Am J Obstet Gynecol, 183(3): 588-92, 2000.
- BUSACCA M., SOMIGLIANA E., BIANCHI S., DE MARINIS S., CALIA C., CANDIANI M., VIGNALI M.: *Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial*. Hum Reprod, 16(11): 2399-402, 2001.