

L'endometrio dismorfico

V. LANZILLOTTA, F. ROSSI, M. PARAGONA, C. VALLONE, R. AGOSTINI

RIASSUNTO: **L'endometrio dismorfico.**

V. LANZILLOTTA, F. ROSSI, M. PARAGONA, C. VALLONE, R. AGOSTINI

La valutazione ultrasonografica transvaginale dell'endometrio in 52 donne infertili ha consentito il riscontro di un eco-pattern endometriale dismorfico: è stata studiata la correlazione tra tale aspetto della mucosa uterina e patologie pelviche eventualmente ad esso associate. È stato così possibile riscontrare in 45 casi la concomitante presenza di endometriosi, varicocele pelvico, patologia del follicolo cistico e miomi. Nonostante l'intervento chirurgico secondo Cova e la somministrazione di farmaci induttori dell'ovulazione, sono state ottenute solo tre gravidanze, a riprova del fatto che l'inadeguatezza endometriale e le contemporanee affezioni locali comportano una bassa percentuale di impianti.

SUMMARY: **Dismorphic endometrium.**

V. LANZILLOTTA, F. ROSSI, M. PARAGONA, C. VALLONE, R. AGOSTINI

At transvaginal ultrasound examination, endometrium of 52 infertile patients is characterized by disomogeneity: we have studied the correlation between this altered echopattern and others gynecological pathologies. In 45 cases the contemporaneous presence of this pelvic diseases has been documented: endometriosis, pelvic varicocele, leiomyomas and cystic follicle. We obtained only 3 pregnancies although Cova's surgical intervention or medical ovulation induction therapy. This results are a demonstration that an inadequate endometrial pattern and the associated local affections are related with a low percentage of implantations.

KEY WORDS: Endometrio dismorfico - Endometriosi - Varicocele pelvico - Miomi - Follicolo cistico.
Dismorphic endometrium - Endometriosis - Pelvic varicocele - Leiomyomas - Cystic follicle.

Inquadramento nosologico

Con l'aggettivo "dismorfico" si definisce un particolare *pattern* ecografico che l'endometrio assume all'esame ultrasonografico condotto per via transvaginale.

Normalmente, nelle immagini ecografiche, l'utero presenta in sezione longitudinale una tipica morfologia piriforme, ad ecostruttura ipoecogena omogenea riferibile al miometrio; al centro è solcato da un'interlinea iperecogena, più o meno evidente e spesso a seconda delle fasi del ciclo mestruale, dovuta al piano d'incontro tra le superfici endometriali e alla presenza di muco.

In fase pre-ovulatoria (estrogeno-indotta) sui ver-

santi anteriore e posteriore dell'utero sono apprezzabili, oltre all'interlinea iperecogena, due linee di minor iperecogenicità dovute alla giunzione tra lo strato vascolare basale dell'endometrio e la porzione più interna del miometrio; le tre linee iperecogene sono intervallate da due aree ipoecogene che rappresentano l'endometrio in crescita (spessore complessivo compreso tra 3 e 5 mm).

In fase periovulatoria, l'endometrio s'ispessisce progressivamente fino ad assumere un'immagine ad anello di 8-11 mm di spessore.

L'endometrio subisce, in fase postovulatoria, una differenziazione progesterone-indotta: ciò comporta ecograficamente la presenza di una eco mediana costituita da una spessa area iperecogena ben definita, omogenea, mentre le tre linee sono meno differenziabili e lo strato basale meno definito. Le dimensioni raggiunte sono di 10-14 mm.

Tali cicliche modificazioni morfologiche e strutturali della mucosa uterina non sono sempre riscontrabili all'esame ecografico condotto su pazienti infertili

Policlinico Umberto I, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
Dipartimento di Scienze Ginecologiche Perinatologia e Puericultura
Cattedra di Ginecologia e Ostetricia
(Titolare: R. Agostini)

quando sottoposte a monitoraggio dell'accrescimento follicolare: ai fini del successo riproduttivo, la valutazione della maturazione endometriale e, di contro, il riscontro di un dismorfismo endometriale, rappresentano un fattore di primaria importanza nel predire la capacità recettiva all'impianto del preembrione.

Scopo dello studio è quello di approfondire la valutazione dell'aspetto dismorfico dell'endometrio e di indagare la sua associazione con altre patologie pelviche al fine di poterlo considerare epifenomeno di affezioni ad esso concomitanti.

Materiali e metodi

Nel periodo compreso tra Ottobre 1997 ed Aprile 2005 sono state studiate 52 pazienti afferenti al Servizio Speciale di Sterilità Coniugale del Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia e Puericultura dell'Università degli studi di Roma "La Sapienza". La durata della sterilità oscillava tra i 12 mesi ed i 5 anni.

Tutte le pazienti inserite nel gruppo di studio sono state sottoposte ad ecografia transvaginale tramite ecografo ALOKA SSD 5000 con trasduttore endocavitario dedicato (5 MH): è stato così possibile riscontrare aspetti eco-endometriali non corrispondenti alle fasi del ciclo. Durante l'esecuzione dell'ecografia è stata posta particolare attenzione nel valutare la presenza di eventuali segni di patologie locali associate, utilizzando, qualora necessario, il color-Doppler per il rilievo del flusso vascolare.

Con una serie di indagini appropriate (visita andrologica, esame del liquido seminale, dosaggi ormonali, Doppler testicolare) è stato possibile escludere la presenza di una componente maschile di sterilità.

La funzionalità luteinica delle pazienti è stata monitorata mediante il rilevamento della temperatura basale.

A 22 delle 52 donne, sono stati somministrati farmaci induttori dell'ovulazione:

- gonadotropine umane, 75-150 UI/die, fiale, dal 3° all'11° giorno del ciclo associate a gonadotropina

corionica umana purificata, 10.000 UI, per indurre lo scoppio del follicolo;

- citrato di clomifene, 50-100 mg/die, compresse, dal 2° al 6° giorno del ciclo.

Tra le restanti pazienti, 4 sono state sottoposte a laparoscopia diagnostica in seguito al rilievo ecotomografico di cisti endometrioidiche in sede ovarica (endometriomi o "cisti cioccolato").

Infine, ad 1 paziente è stato eseguito l'intervento di legatura bilaterale del plesso pampiniforme per varicocele pelvico.

Le altre 25 pazienti non sono state sottoposte ad alcuna terapia e sono state seguite e studiate con cicli spontanei.

Risultati

Dal nostro studio è stato possibile evincere una serie di dati rilevanti riguardo le 52 pazienti prese in esame:

1. in 45 casi esiste un'associazione tra riscontro ecografico di dismorfismo endometriale e alcune patologie locali di cui le pazienti erano affette: endometriosi, patologia del follicolo cistico, varicocele pelvico e miomi. In aggiunta, le succitate affezioni sono in vario modo combinate tra loro oltre che con l'endometrio dismorfico;
2. solo 7 pazienti mostrarono unicamente la disomogeneità eco-endometriale;
3. comune era la dissociazione tra la fase del ciclo mestruale in cui la paziente si trovava e la fase ecograficamente riscontrata;
4. in cicli successivi della stessa paziente, quando monitorata per periodi di tempo sufficientemente protratti, è stata notata un'alternanza tra endometrio dismorfico ed endometrio di aspetto ecografico assolutamente normale;
5. la regressione dell'aspetto disomogeneo è sempre avvenuta in maniera inattesa, e questo assunto è valido sia per le pazienti sottoposte a terapia (e durante l'esecuzione di questa) che per quelle non

<i>Endometrio dismorfico e:</i>	<i>Incidenza</i>	<i>%</i>
Patologia del follicolo cistico	18/52	34,6
Endometriosi ovarica	4/52	7,7
Varicocele pelvico	2/5	3,8
Fibromi	8/52	15,4
Patologia del follicolo cistico e fibromi	3/52	5,7
Patologia del follicolo cistico ed endometriosi	5/52	9,6
Endometriosi e fibromi	2/52	3,8
Pz. con solo endometrio dismorfico	7/52	13,5

sottoposte ad alcun trattamento;
6. l'andamento della curva della temperatura basale risultò monofasico per alcune pazienti. Qualora bifasica, la curva termica era caratterizzata da insufficienza della seconda fase.

Tra le pazienti considerate, sono state ottenute 3 gravidanze a termine, di cui 1 nella paziente sottoposta ad intervento chirurgico di legatura del plesso pampiniforme; 1 a seguito di terapia ormonale per l'induzione dell'ovulazione; 1 gravidanza era insorta in una donna non sottoposta a trattamento.

Discussione

Un adeguato sviluppo endometriale durante la fase proliferativa del ciclo mestruale facilita l'annidamento e la conseguente formazione placentare. L'incapacità a concepire e l'aborto precoce sono stati attribuiti ai difetti della fase luteinica in un significativo numero di donne, ma in passato poca attenzione è stata rivolta alla valutazione dell'endometrio durante la prima fase del ciclo. L'avvento dell'ecografia transvaginale ha di certo facilitato l'osservazione dello sviluppo di un endometrio ideale - sia in termini di spessore che di qualità - che, come sottolineato da più autori (5, 6, 8, 12, 24) è seguito da un'alta incidenza di concepimenti.

Il presente studio sottolinea il significato della patologia locale nel determinare alterazioni endometriali ecograficamente espresse. In primo luogo, giocano un ruolo fondamentale le modificazioni del normale *pattern* dei recettori per gli steroidi sessuali. È stato recentemente documentato da Kim, a conferma di quanto già osservato da Ohno, come l'alta espressione di PR nello stroma endometriale può essere correlata all'aspetto "*triple-lined*" dell'endometrio nel periodo periovulatorio e quindi ad una adeguata crescita endometriale: la diminuzione dei recettori per il progesterone diminuisce la responsività dell'endometrio a tale ormone dopo l'ovulazione. D'altro canto, un endometrio "*out-of-phase*" può dipendere anche da bassi livelli di ER, oltre che da un inappropriato rapporto ER:PR (1, 3).

In secondo luogo, le alterazioni istologiche endometriali dimostrate da Fedele in pazienti normalmente ovulanti con endometriosi possono dipendere da fenomeni immuni che si svolgono all'interno della mucosa uterina. Come, infatti, specificato da vari autori (10, 14, 21, 27) in donne infertili affette da endometriosi è stata riscontrata la presenza di autoanticorpi anti-endometrio (AEA), a titolo tanto più elevato quanto più grave era la severità dell'endometriosi e in grado di cross-reagire contro diversi autoantigeni dell'endometrio uterino come pure di quello ectopico, di interferire con l'impianto e quindi di determinare infertilità o aborto spontaneo precoce.

Molto interessante è il cambiamento immune, tipico dell'endometriosi, che si riscontra nel 30% circa delle donne con infertilità idiopatica, suggerendo una forma subclinica di tale patologia (7). Sempre in donne con endometriosi o infertilità idiopatica sono stati riscontrati alti livelli di anticorpi anti-zona e anti-sperma nel fluido peritoneale, tra l'altro positivamente correlati con i valori sierici di tali anticorpi (26).

È proprio al fluido peritoneale e al suo contenuto che Koninckx attribuisce una straordinaria importanza: l'autore ha specificato come l'endometriosi sia associata alla LUF e ad un basso grado di reazione infiammatoria sterile nella cavità peritoneale, con aumento della concentrazione di macrofagi attivati e di tutte le loro secrezioni, quali citochine, fattori di crescita e fattori angiogenetici; sono notevolmente aumentate anche le concentrazioni di CA-125 e di glicodelina (quest'ultima inibisce specificamente l'attività delle cellule NK). La mancata rottura del follicolo luteinizzato e i difetti della fase luteale sono di prevalente riscontro in donne affette da endometriosi. Ciò suggerisce che alterazioni della rottura del follicolo derivano da un deficit di recettori per l'LH causato, forse, dall'azione delle prostaglandine nel liquido peritoneale e negli impianti di tessuto endometriale intorno alle tube. Va altresì notato che in donne con LUF le concentrazioni di progesterone nel fluido peritoneale sono notevolmente basse dopo l'ovulazione, contrariamente al normale. Ciò suggerisce che in tal modo può esser facilitato lo sviluppo di endometriosi; pertanto la LUF non è tanto una conseguenza quanto piuttosto una causa o un cofattore nello sviluppo dell'endometriosi. D'altro canto, le elevatissime concentrazioni di ormoni steroidei nel medium intraovarico possono essere un elemento cruciale nello spiegare perché le grandi cisti "cioccolato" si localizzino elettivamente nell'ovaio.

In ultimo, è fondamentale non trascurare la frequente associazione tra le patologie da noi prese in considerazione e il varicocele pelvico e tra questo e il dismorfismo endometriale. Il varicocele pelvico interessa i plessi venosi utero-ovarici e la sua diagnosi strumentale è possibile con l'ecografia transvaginale tramite il color-Doppler (22): si rivela così la presenza, intorno ad utero ed ovaie, di un groviglio di vene dilatate di diametro maggiore di 5 mm con inversione del flusso ematico.

La congestione pelvica, e quindi la cattiva ossigenazione dell'ovaio che ne deriva in questi casi, può impedire la regolare azione dei fattori di crescita tecali e dei fattori di controllo della maturazione ovocitaria: ciò, conseguentemente, comporta una non corretta crescita follicolare e da origine alla LUF. Anche la LUF può essere studiata con l'eco-color-Doppler: mancano i segni ecografici di ovulazione e il flusso sanguigno delle arterie ovariche perifollicolari in fase periovulatoria man-

tiene le caratteristiche della fase follicolare del ciclo, cioè bassa velocità diastolica e alte resistenze (25).

Il concetto di una non perfettamente regolata circolazione sanguigna dell'utero è stato introdotto da Agostini (1), il quale ha osservato come durante il ciclo mestruale di donne con insufficienza luteinica si verificano importanti alterazioni dell'emodinamica vascolare; l'aumento dell'Indice di Resistenza a carico dei vasi ovarici ed uterini nella seconda fase del ciclo determina da un lato l'insufficiente funzione del cor-

po luteo e dall'altro una trasformazione incompleta dell'endometrio per difetto di recettività zonale.

Il presente studio conferma e ribadisce l'importanza di un'adeguata struttura endometriale nel determinare la prognosi dell'annidamento dell'embrione e la normale evoluzione della gravidanza: è pertanto possibile sostenere che molti dei casi di sterilità, anche inspiegati, debbano essere attribuiti all'aspetto disomorfico dell'endometrio e che questo possa essere considerato una spia di eventuali patologie locali associate.

Bibliografia

- AGOSTINI R., AMBROSIO D., FELICOLI T., GALOSSI S., TEDDE N., TULIGI A.C.: *Flussimetria Doppler ed istochimica dell'endometrio*. Aggiornamenti in Scienze Ginecologiche ed Ostetriche, pp 1033-37, 1991.
- AGOSTINI R., BRANDI R., PUCCI F.: *Varicocele pelvico ed infertilità femminile*. International Meeting on Infertility and Assisted Reproductive Technology; Porto Cervo, 11-14 June 1997.
- ARDUINI D.: *Trattato di ecografia in ginecologia ed ostetricia*. Poletto Editore, 2002.
- CITTADINI G.: *Diagnostica per immagini e radioterapia*. ECIG, 2002.
- COHE J., NOWROOZI K., CHECK J.H., et al.: *Influence of sonographically determined endometrial thickness and growth on pregnancy rates in IVF-ET cycles* (abstr). Thirty-ninth Annual Meeting of the Pacific Coast Fertility society. Program Supplement American Fertility Society, 1991.
- COHEN BRIAN M. et al.: *Sonographic assessment of late proliferative phase endometrium during ovulation induction*. Journal of Reproductive Medicine, 1992.
- DMOWSKI W.P.: *Immunological aspects of endometriosis* (abstr). Int J. Gynaecol Obstet 50 suppl 1:53-10, 1995.
- DRUGAN A., BLUMENFELD Z., ERLIK Y., et al: *The use of transvaginal sonography in infertility*. In *Transvaginal Sonography*. Edited by IÈ Timor-Tritsch, S Rottem. New York, Elsevier Pub, pp 143-159, 1988.
- FEDELE L., MARCHINI M., BIANCHI S., DORTA M., ARCAINI L., FONTANA P.E.: *Structural and ultrastructural defects in preovulatory endometrium of normo-ovulating infertile women with minimal or mild endometriosis*. Fertil Steril 53(6), 1990.
- FERNANDEZ-SHAW S., HICHS B.R., YUDKIN P.L., BARLOW D.H., STARKEY P.M.: *Anti-endometrial and anti-endothelial auto-antibodies in women with endometriosis* (abstr). Hum Reprod 8(2):3x10-5, 1993.
- FORLEO R., AGOSTINI R.: *Fisiologia ginecologica*. Società Editrice Universo, 1970.
- GONEN Y., CASPER R.F.: *Prediction of implantation by the sonography appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization (IVF)*. In Vitro Fertil Embryo Trans 7:146, 1990.
- HIRAMA Y., OCHIAI K.: *Estrogen and progesterone receptors of the out-of-phase endometrium in female infertile patients* (abstr). Fertil Steril 63(5):984-8, 1995.
- IBORRA A., PALACIO J.R., ULCOVA-GALLOVA Z., MARTINEZ P.: *Autoimmune response in women with endometriosis* (abstr). Am J Reprod Immunol 44(4): 236-41, 2000.
- KIM C.H., CHAE H.D., HUH J., KANG B.M., CHANG Y.S., NAM J.H.: *Relationship between endometrial estrogen and progesterone receptor, and sonographic endometrial appearance in the preovulatory phase* (abstr). Obstet Gynaecol Res 26(2):95-101, 2000.
- KONINCKX P.R., KENNEDY S.H., BARLOW D.H.: *Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid*. Human Reprod Update 4(5):741-51, 1998.
- LENZI A., GANDINI L., LOMBARDO F., DONDERO F.: *Guida al laboratorio di seminologia*. La Nuova Italia Scientifica, 1997.
- MARINOZZI G., MOTTA P.: *Anatomia Umana*. Volume II. Edi-Ernes, 1990.
- MELLUSO J., PATRIZI M., POMETTINI A., PUCCI F., REALE M., AGOSTINI R.: *Aspetti ecografici di disomogeneità endometriale e sterilità*. Giorn. It. Ost. Gin. 6/1999.
- OHNO Y., HOSOKAWA K., FUJIMOTO Y., KAWASHIMA M., KOISHI K., OKADA H.: *Endometrial oestrogen and progesterone receptors and their relationship to sonographic endometrial appearance*. Molecular Human Reproduction 10:3, pp 708-711, 1995.
- PALACIO J.R., IBORRA A., GRIS J.M., ANDOLZ P., MARTINEZ P.: *Anti-endometrial autoantibodies in women with a diagnosis of infertility* (abstr). Am J Reprod Immunol 38(2):100-5, 1997.
- PARK S.J., LIM J.W., KO Y.T., LEE D.H., YOON Y., OH J.H., LEE H.K., HUH C.Y.: *Diagnosis of pelvic congestion syndrome using transabdominal and transvaginal sonography*. American RoentgenRay Society 182:683-88, 2004.
- PESCETTO G., DE CECCO L., PECORARI D., RAGNI N.: *Ginecologia e Ostetricia*. Volume 1. Società Editrice Universo, 2001.
- SHER G., HERBERT C., MASSARANI G., et al.: *Assessment of the later proliferative phase endometrium by ultrasonography in patients undergoing in vitro fertilization ed embryo transfer (IVF-ET)*. Human Reproduction 6: 232, 1991.
- SUMMARIA V., SPECA S., MIRK P.: *Ovarian factor infertility* (abstr). Rays 23(4):709-26, 1998.
- SZCZEPANZKA M., SKRFZYPCZAK J., KAMIENICZNA M., KURPISZ M.: *Antizona and antisperm antibodies in women with endometriosis and/or infertility* (abstr). Fertil Steril 75(1):97-105, 2001.
- VINATIER D., DUFOUR P., OOSTERLYNCK D.: *Immunological aspects of endometriosis* (abstr). Hum Reprod Update 2(5):371-84, 1996.