

dossier medicina

di ADRIANA BAZZI



Endometriosi Le cause non sono ancora certe, ma di sicuro questa condizione è in aumento, tanto da essere ora considerata patologia sociale

La malattia che colpisce tre milioni di donne e di cui si parla ancora poco

Il futuro

Per ogni paziente cure davvero personalizzate

L'obiettivo è quello di costruire una «carta di identità» dell'endometriosi, che permetta di trattare ogni caso con una terapia personalizzata. Ci stanno provando ricercatori americani del Mit di Boston che, analizzando il liquido peritoneale di 77 pazienti con diverse manifestazioni della malattia, hanno identificato 50 proteine, incluse quelle infiammatorie, scoprendo che profilo e attività di queste ultime variano a seconda della presenza di determinati sintomi. Lo studio è pubblicato sulla rivista «Science Translational Medicine».

Il primo sintomo è il dolore, spesso taciuto dalla donna e sottovalutato dai medici. È un dolore profondo, all'addome, che compare durante la mestruazione, ma anche in altri momenti del ciclo, un dolore che con il tempo diventa cronico. A volte si confonde con una dismenorrea (mestruazioni dolorose), ma è invece il segno di una malattia, l'endometriosi, fino a qualche tempo fa considerata rara. Ma non lo è.

«Se si prendono in esame i casi clinici che arrivano in ospedale si osservano percentuali attorno al 4-5 per cento nelle donne in età fertile — spiega Fabio Parazzini, ginecologo alla Clinica Mangiagalli di Milano, in occasione di un convegno su questo tema tenutosi a Bergamo —, ma com-

pletivamente questa condizione interessa almeno il dieci per cento delle donne e nel 40 per cento dei casi si osservano manifestazioni cliniche, cioè sintomi».

L'endometriosi è caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale (quello che riveste la parete interna dell'utero e si sfalda durante la mestruazione), in aree anomale: l'ovaio, innanzitutto (nel 90 per cento dei casi), ma anche l'interno dell'utero stesso, cioè il miometrio, il cavo del Douglas che sta dietro l'utero e davanti all'intestino, la parete dell'intestino stesso o della vescica e persino il diaframma o il polmone.

Ecco come si spiega l'origine della malattia. «La teoria che ancora oggi trova maggiori riscontri in clinica — dice Luigi

Frigerio, direttore del Dipartimento materno infantile e pediatrico dell'Ospedale Giovanni XXIII di Bergamo — è quello della mestruazione retrograda, proposta già nel 1921 dal ginecologo americano John Sampson: durante la mestruazione avverrebbe un passaggio di ghiandole endometriali, attraverso le tube, fino al peritoneo dove attecchirebbero. Questo tessuto, proprio come l'endometrio, risponde agli stimoli ormonali, provocando la sintomatologia dolorosa».

Una prova a favore? Ragazze con malformazioni genitali (come la stenosi dell'imeni o l'atresia della vagina), dopo le prime mestruazioni, vanno incontro a una florida endometriosi proprio perché il sangue non riesce a defluire all'esterno. Una prova contro? Isole di endometriosi sono state trovate anche in feti abortiti e quindi mai mestruali.

Ecco perché si stanno studiando anche le cause genetiche, dal momento, per esempio, che esiste una correlazione fra endometriosi e fibromi e fra endometriosi e alcuni tipi di tumore dell'ovaio (hanno in comune alcune alterazioni genetiche).

E poi ci sono componenti infiammatorie, immunologiche e ormonali. «L'endometriosi si sviluppa in un clima prevalentemente estrogenico — continua Frigerio —. Gli estrogeni, infatti, stimolano la proliferazione del tessuto che, invece, viene inibita dai progestinici. Si è osservato poi che

ragazze, sottoposte, in passato, a trapianto d'organo, nel momento del menarca cominciano a lamentare dolore. E, se si va a cercare, si trova spesso un'endometriosi. Queste persone assumono farmaci immunosoppressori per evitare il rigetto e l'immunodepressione favorirebbe la comparsa della malattia».

Quali che siano le cause, la diffusione della malattia è in

Secondo una recente ricerca chi è magra è più a rischio di chi è sovrappeso

crescita: oggi in Italia ne soffrono tre milioni di donne. «È in aumento — spiega Parazzini — non soltanto per una maggiore attenzione alla diagnosi, ma anche per un cambiamento delle abitudini riproduttive e di vita. Un fattore protettivo è rappresentato dalla gravidanza, che oggi è sempre più ritardata, mentre fattori favorevoli, oltre a mestruazioni abbondanti, sarebbero una dieta troppo ricca di grassi e una scarsa attività fisica».

Uno studio americano condotto all'Iowa University e pubblicato sulla rivista *Human Reproduction* ha dimostrato che le donne magre sono più a rischio di malattia rispetto a

quelle in sovrappeso: per ora non si conoscono le cause, ma questa osservazione può essere un utile suggerimento ai medici che devono formulare una diagnosi.

La malattia, infatti, spesso sfugge al riconoscimento che avviene in ritardo rispetto alla comparsa dei sintomi: almeno sette o otto anni dopo, in media. Ma come si riconosce la malattia?

«La regola fondamentale è ascoltare la donna: è lei che propone la diagnosi — dice Frigerio —. La prima cosa che di solito riferisce è il dolore: può essere centrale nell'addome o laterale. Centrale si ha quando l'endometriosi interessa l'utero (allora si chiama adenomiosi, ndr) e può essere associato a *dispareunia* (dolore durante i rapporti sessuali, ndr), oppure laterale, più spesso a sinistra. Perché le cellule endometriali «migranti» seguono il flusso del liquido peritoneale che, a sua volta, segue la peristalsi intestinale che ha un andamento orario. Anche una visita ginecologica accurata può dire molto, perché si possono intercettare piccoli noduli che provocano dolore».

La diagnosi definitiva si ha con la laparoscopia (ma non sempre è necessario portare la donna in sala operatoria per l'indagine) e, oggi, certe tecniche di imaging, come la risonanza magnetica, possono essere molto utili per inquadrare le diverse situazioni.

abazzi@corriere.it

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Si parla di **endometriosi** quando il tessuto che normalmente riveste la cavità dell'utero (*endometrio*) si trova anche su altri organi. Le sedi dove più spesso si localizza il nuovo tessuto sono: ovaio, retto, utero e vescica

I SEGNALI PIÙ COMUNI

- **Dolore mestruale** (ne soffre circa l'80% delle donne con endometriosi)
- **Dolore durante i rapporti sessuali** (riguarda circa il 30% delle donne con endometriosi)
- **Dolore alla defecazione durante il periodo mestruale** (10-20% delle donne con endometriosi)
- **Dolore pelvico non mestruale**, compreso dolore ovulatorio
- **Sensazione di stanchezza**
- **Infertilità**

I FATTORI DI RISCHIO

- **Mestruazioni frequenti e abbondanti**
- **Concepimento dopo i 35 anni** oppure il non avere mai avuto gravidanze
- **Dieta ricca di grassi**
- **Scarsa attività fisica**

LE CAUSE

La teoria più accreditata è quella della mestruazione retrograda: quando si verifica il flusso mestruale, alcune cellule dell'endometrio escono attraverso le tube nella cavità peritoneale e da lì si diffondono in altre aree, dove possono proliferare

LA DIAGNOSI

- Si basa su un'attenta valutazione dei sintomi, un'accurata visita ginecologica (*vaginale e rettale*) e un'ecografia transvaginale
- In casi selezionati può essere utile il ricorso alla risonanza magnetica nucleare per valutare lesioni non pelviche di natura incerta
- La certezza assoluta della presenza di endometrio in sedi diverse dalla cavità uterina si può avere solo eseguendo la laparoscopia

Conseguenze Può essere necessaria la fecondazione in vitro

L'infiammazione danneggia gli ovuli e crea un ambiente meno ricettivo

Ci sono donne che sanno di avere l'endometriosi e vogliono un figlio. E ci sono donne che non riescono a concepire, poi scoprono che il loro problema è un *endometrioma*, cioè una *cisti endometriosa ovarica*. A questa malattia, infatti, è legato un alto tasso di infertilità, che può interessare fino al 50 per cento dei casi.

«Sono due situazioni diverse che richiedono approcci differenti — spiega Francesco Fusi, responsabile del Centro di Fisiopatologia della riproduzione all'Ospedale Giovanni XXIII di Bergamo —. Nel primo caso, occorre cercare di risolvere il sintomo, valutando l'opzione chirurgica per eliminare il tessuto anomalo che lo provoca, e accertare la gravità della malattia (si riconoscono quattro stadi, ognuno con prognosi diversa rispetto alle possibilità di concepire, ndr). Nel secondo, si ricorre alla laparoscopia per valutare la situazione della pelvi e le probabilità di una gravidanza spontanea che dipenderà dalla condizione delle tube; non sempre, però, si sceglie di intervenire chirurgicamente,

asportando le cisti endometriosiche ovariche nel tentativo di favorire il concepimento». Il chirurgo, qualche volta, deve imparare a tenere le mani ferme, perché, secondo alcuni, l'intervento sulle cisti ovariche può compromettere la riserva di ovuli. Di fronte a una donna che non riesce ad avere figli perché ha un problema di endometriosi, si può pensare, a seconda dei casi, o di percorrere la strada del concepimento spontaneo (sospendendo quindi un'eventuale terapia a base di ormoni), oppure di ricorrere alla fecondazione in vitro.

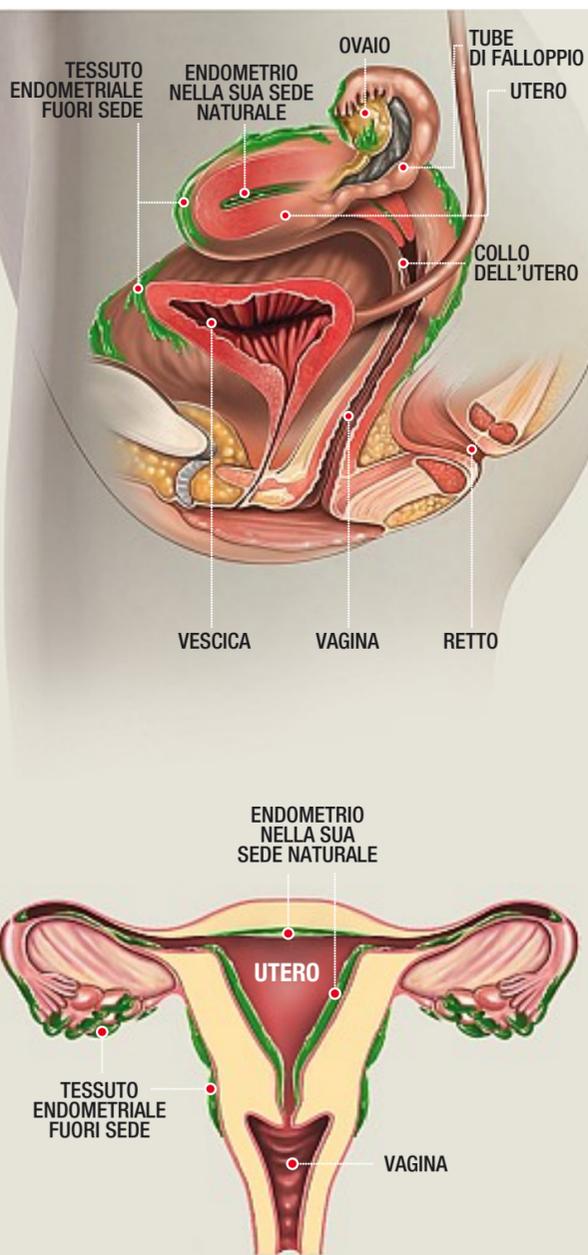
«La malattia riduce le probabilità di concepimento — continua Fusi — soprattutto perché danneggia le tube: l'infiammazione che la malattia determina porta ad aderenze (una sorta di cicatrici fatte di tessuto fibroso) che ne compromettono la funzionalità. Non solo: ha un effetto negativo sull'ovulazione e sulla qualità degli ovuli e, infine, determina la produzione di sostanze che modificano l'endometrio (cioè il rivestimento della cavità uterina) e

lo rendono meno recettivo all'impianto dell'embrione». Se i tentativi di concepimento spontaneo falliscono, si può tentare la fecondazione in vitro. «I protocolli terapeutici variano e sono scelti caso per caso — spiega Fusi —. Per esempio, per ottenere ovuli da fecondare, la stimolazione ovarica richiede dosi più alte di ormoni rispetto allo standard. E sembra funzionare bene un farmaco, il letrozolo, utilizzato per indurre l'ovulazione. Ma c'è un altro problema: gli embrioni che si ottengono non sempre sono di qualità tale da garantire una gravidanza». Ogni caso, però, è diverso, perché l'endometriosi è una malattia con tantissime sfaccettature. E la medicina sta cercando di trovare nuove soluzioni. Un'idea potrebbe essere quella di congelare frammenti di corticale ovarica (cioè il tessuto dell'ovaio dove ci sono ovuli che devono maturare) non tanto per trapiantarli in un secondo momento, ma in attesa che la tecnologia della maturazione in vitro dei follicoli si perfezioni.

© RIPRODUZIONE RISERVATA



Per saperne di più Associazione Italiana Endometriosi (www.endoassoc.it/), Associazione Progetto Endometriosi (www.apeonlus.com)



La terapia Sovrastimata in passato la chirurgia ai fini di una gravidanza

Meno bisturi, più farmaci

Non in antitesi, ma «alleati» caso per caso

La chirurgia dell'endometriosi è in ribasso. Nella cura della malattia si è fatta un po' di marcia indietro rispetto al passato e oggi si tendono a privilegiare, come prima linea, i farmaci rispetto al bisturi.

«Le due soluzioni, quella chirurgica e quella medica, non sono, però, in antitesi, ma possono essere combinate a seconda delle necessità cliniche — commenta Paolo Vercellini, professore di Ginecologia e Ostetricia all'Università Statale di Milano, ospedale Policlinico. Vercellini, secondo la classifica stilata da *Expertscape* (un sito che analizza i lavori scientifici dei ricercatori di tutto il mondo per aree di interesse) è uno dei massimi esperti mondiali nella ricerca e nel trattamento dell'endometriosi, insieme ad altri colleghi che lavorano nella stessa istituzione.

In altre parole, dunque, non si deve rincorrere l'opzione chirurgica a tutti i costi (soltanto per il fatto che c'è una lesione o perché c'è dolore o perché si vuole risolvere un problema

di infertilità), ma si deve valutare, caso per caso, quali sono le sue probabilità di successo nel risolvere ognuno di questi problemi, e prendere in considerazione rischi, alternative e anche costi.

«In passato — continua Vercellini — si è sopravvalutata l'efficacia della chirurgia nell'offrire una chance di gravidanza in donne infertili per colpa dell'endometriosi, ma al massimo le probabilità di concepimento, dopo l'intervento, si aggirano fra il 25 e il 40 per cento».

La chirurgia dell'endometriosi (che ha l'obiettivo di rimuovere cisti o aderenze o tessuto endometrioso) è ad alto rischio, perché il chirurgo può trovarsi a fare i conti con la vescica, l'uretere, il retto e i nervi che transitano nella zona.

«Oggi gli interventi si eseguono in laparoscopia (senza aprire l'addome, ndr) — precisa Antonio Canino, ginecologo all'Ospedale Niguarda di Milano — e richiedono una grande competenza del chirurgo. Ecco perché andrebbero concentrati

in pochi centri qualificati».

Il trattamento medico, d'altra parte, può essere post-chirurgico o, appunto, di prima linea.

«La terapia medica post-chirurgica — continua Vercellini — ha l'obiettivo di prevenire le recidive (e ci riesce bene: lo fa nell'80 per cento dei casi) e di evitare la chirurgia «seriale» (alla Mangiagalli, che è un centro di riferimento, arrivano pazienti che hanno già subito quattro o cinque operazioni, ndr), ma anche quello di controllare il dolore e l'evoluzione della patologia».

L'endometriosi è una malattia infiammatoria cronica e non deve stupire che il trattamento

medico duri tutta la vita. «Si basa essenzialmente sugli ormoni — precisa Vercellini — e prevede la somministrazione di estrogeni o di progestinici. In altre parole, della classica pillola contraccettiva, oppure di cerotti o di dispositivi intrauterini o di anelli vaginali che liberano questi stessi ormoni».

Ma perché somministrare estrogeni, cioè preparati che contengono estrogeni (i quali hanno effetto stimolante sul tessuto endometriale) e non solo progestinici (che invece lo inibiscono)?

«Teoricamente il progesterone è meglio — spiega Vercellini — ma in giovani donne una

forte diminuzione degli estrogeni può comportare effetti collaterali come la perdita di tessuto osseo e una conseguente osteoporosi».

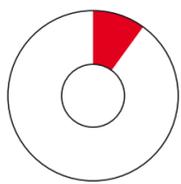
L'obiettivo della terapia è sia quello di inibire l'ovulazione e di bloccare quindi le mestruazioni (il tessuto endometrioso si comporta, durante il ciclo, come l'endometrio, cioè si sfalda, ma essendo in zone anomale provoca dolore e tutti gli altri sintomi della malattia), sia di creare un ambiente ormonale stabile e di ridurre, quindi, l'infiammazione creata dal tessuto endometriale in sede anomala.

Un altro vantaggio degli estrogeni è di ridurre il sanguinamento durante il ciclo, mentre questo non avviene quando si usano i progestinici. In ogni caso il trattamento va sempre centrato sulla donna.

«Stiamo parlando di una patologia cronica — dice Vercellini — e dobbiamo mettere i problemi della persona al centro dell'attenzione in una visione a lungo termine».

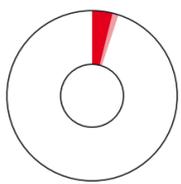
abazzi@corriere.it

© RIPRODUZIONE RISERVATA



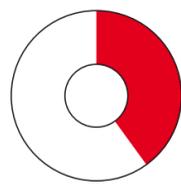
10%

La quota di popolazione femminile affetta da endometriosi



4-5%

Le donne con endometriosi in età fertile



40%

Le donne affette da endometriosi che presentano sintomi

Corriere della Sera / Mirco Tanohertini

Giornata mondiale A supporto delle malate

Le associazioni si battono per ottenere più tutele

» Gli obiettivi sono veder riconosciuta l'invalidità civile e l'avvio di registri regionali della malattia

È il momento di mettere fine al silenzio. Così il 13 marzo scorso si è celebrata la Giornata mondiale dell'endometriosi («Endo: time to end the silence» era lo slogan) per sensibilizzare l'opinione pubblica nei confronti di una patologia che in Italia colpisce tre milioni di donne. Benché sia considerata una malattia sociale, che interferisce cioè con i rapporti personali (basti pensare ai problemi legati alla sessualità, per esempio o alla difficoltà di avere un figlio) e lavorativi (certe donne sono costrette a d'assentarsi dal lavoro per 7-8 giorni al mese), non è, però, riconosciuta come patologia ai fini dell'invalidità civile. «Nel 2102 sembrava che finalmente fosse stata inserita nelle tabelle Inps per ottenere punti per l'invalidità civile — spiega Jacqueline Veit, presidente dell'Associazione Italiana Endometriosi (Aie) —, ma il decreto che lo prevedeva non è

mai stato approvato». Le associazioni (oltre all'Aie, anche l'Associazione Progetto Endometriosi e molte altre più piccole) si stanno dando da fare perché questo avvenga al più presto. E si battono anche perché vengano istituiti registri regionali della malattia (come prevede una legge del 2012 approvata prima in Friuli e poi a livello nazionale). E non solo. «Il ruolo delle associazioni di pazienti — commenta Paolo Vercellini, ginecologo all'Università di Milano, ospedale Policlinico — è di estrema importanza per la diffusione delle informazioni e per il supporto alle malate. In futuro andrebbero coinvolte non soltanto nella definizione delle linee guida per la cura della malattia, ma anche nella progettazione degli studi di valutazione dei farmaci, che non sempre sono pensati nell'interesse del paziente».

© RIPRODUZIONE RISERVATA