

# Fibromatosi e dolore, dalla patofisiologia ai fattori iatrogeni

**Alessandra Graziottin**

*Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H. San Raffaele Resnati, Milano  
Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus  
www.alessandragraziottin.it  
www.fondazionegraziottin.org*

## Introduzione

Il **dolore** si presenta in forma **acuta o cronica** nelle pazienti con fibromatosi sintomatiche (20-50% delle fibromatosi). E' un sintomo sottostimato, come spesso accade al dolore nella donna. E' conseguenza di molteplici fattori, che causano **infiammazione periferica e centrale**.

Le cause di **dolore pelvico acuto da fibromatosi** includono:

- ❖ **ciclo emorragico con dismenorrea severa** nei fibromi sottomucosi;
- ❖ **effetto meccanico**, causa di occasionale **dispareunia profonda** (anche se le evidenze sono contraddittorie);
- ❖ **necrosi da torsione**, in caso di mioma **sottosieroso peduncolato**;
- ❖ **contrazioni uterine dolorose** ("coliche uterine") in caso di mioma **sottomucoso peduncolato**;
- ❖ **effetto diretto di compressione**, quindi da effetto massa, su organi vicini, in particolare, l'uretere, con coliche uretero-renali, e dolori addominali;
- ❖ **effetto iatrogeno**, in corso di embolizzazione del fibroma o di High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) (Orsi 2016). Il dolore è in genere di modesta intensità e di durata limitata a qualche giorno.

Le cause di **dolore pelvico cronico o recidivante/ricorrente da fibromatosi** includono:

- ❖ **comorbidità** quali l'**adenomiosi** e l'**endometriosi**, con esacerbazioni catameniali;
- ❖ **processi di necrosi**, spontanea, da torsione oppure iatrogena;
- ❖ **compressione dell'uretere** o di altri organi pelvici;
- ❖ **esito iatrogeno di miomectomia e/o isterectomia**. Una forma trascurata di dolore in sede di incisione laparotomica riguarda per esempio la Abdominal Cutaneous Nerve Entrapment Syndrome (ACNES);
- ❖ **dolore pelvico cronico, con esacerbazioni nel rapporto sessuale (dispareunia profonda)** (Graziottin 2016).

In queste pazienti, il **processo infiammatorio cronico che coinvolge i tessuti periferici** si trasmette a livello spinale e dei centri superiori, determinando fenomeni di **sensibilizzazione spinale e neuroinfiammazione che amplificano il dolore** (Engeler et Al 2013).

I **fattori biologici che amplificano la percezione del dolore** possono a loro volta essere periferici, centrali o più spesso misti. I più frequenti sono:

- ❖ **anemia sideropenica**, rilevante nelle donne che soffrono di cicli mestruali abbondanti, associati o meno a ridotta introduzione di ferro con la dieta e/o aumentate perdite, mestruali e da altre cause oro-gastro-intestinali-emorroidarie (Graziottin e Serafini 2016). Crescenti evidenze indicano come la carenza di ferro si ripercuota a livello cerebrale con riduzione della via dopaminergica (Lozoff 2011) e serotoninergica, con effetti comportamentali, cognitivi e sulla percezione del dolore tanto più severi quanto più precoce, grave e prolungato è lo stato di anemia sideropenica;
- ❖ **sovrappeso e obesità**: l'adipocita si comporta sia da attivissimo produttore di molecole infiammatorie, sia da ghiandola endocrina. Può quindi modulare in senso sfavorevole il metabolismo lipidico e glucidico, alterare l'equilibrio elettrolitico, predisporre all'ipertensione e ad eventi cardiovascolari maggiori, creare neuroinfiammazione con depressione di crescente gravità. La depressione aumenta ulteriormente la percezione del dolore perché ne abbassa la soglia centrale e aumenta l'infiammazione neurogenica centrale e periferica.

### **Mastociti, fibromi e cisti endometriosiche**

La **presenza di mastociti nell'endometrio** e nel miometrio è stata chiaramente individuata, e ne è stato da tempo evidenziato il coinvolgimento fisiologico nella fertilità, nell'impianto dell'ovulo, nella gravidanza e nel parto (Menzies et Al 2011). E' stata inoltre dimostrata la presenza molto significativa dei **mastociti** – con elevata sensibilità ai livelli ormonali dei tessuti che li ospitano – **sia nei fibromi uterini** (Zhu et Al 2007) **sia nelle cisti endometriosiche** (Fujiwara et Al 2004), nonostante la differente composizione delle due formazioni patologiche.

E' stato inoltre dimostrato che le cisti endometriosiche ovariche risultano fortemente innervate (Tokushige et Al 2010), come conseguenza del release di NGF dal mastocita iper-reattivo (Leon et Al 1994). Anche i **fibromi uterini, in donne che presentano dolore, risultano innervati** (Zhang et Al 2009). Minore attenzione è stata riservata al ruolo del mastocita reso iper-reattivo da stimoli di natura infiammatoria (Graziottin et Al 2014), con particolare riguardo ai fenomeni che inducono la formazione e stimolano l'accrescimento di cisti endometriosiche ovariche e di fibromi uterini.

I **mastociti iper-reattivi** giocano un importante ruolo nella **stimolazione di processi fibrotici** (Konno et Al 2003) e, in particolare, sono in grado di determinare **attivazione e proliferazione dei fibroblasti** attraverso un **release non sufficientemente controllato del FGF** (Fibroblast Growth Factor) e delle triptasi (Ruoss et Al 1991).

I **mastociti** e ancora di più i loro delicati meccanismi di regolazione appaiono, quindi, sempre più come **importanti bersagli terapeutici** adeguati a controllare sia la dinamica di sviluppo di formazioni generate dall'endometrio e/o dal miometrio, sia il dolore associato alle stesse.

## Inflammation sistemica e neuroinflammation

L'**inflammation periferica** si trasmette a livello centrale principalmente con due modalità, attraverso:

- ❖ **le vie biomorali**, per la presenza in circolo di alte concentrazioni di citochine infiammatorie e leucociti attivati (linfociti T, monociti, macrofagi);
- ❖ **la stimolazione continua e persistente dei nocettori dei neuroni afferenti**, che determina una attivazione microgliale e astrocitaria a livello spinale (sensibilizzazione spinale), **con viraggio dell'attività della microglia da neuroplastica a neurotossica**.

In questo contesto, il **dolore** viene percepito dalla paziente in modo **amplificato**, a causa della **sensibilizzazione** a cui va incontro il **sistema nocicettivo** (Ji et Al 2014). Va sottolineato che il **dolore cronico** rappresenta un problema di complessa gestione, perché è sostenuto da molteplici meccanismi che tendono a **rendere il dolore stesso più severo rispetto al danno tissutale che lo genera**. Concetto quest'ultimo ancora trascurato nella pratica clinica.

Il **dolore cronico da neuroinflammation** deve dunque essere **affrontato a due livelli, periferico e centrale** (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2015):

- a livello **periferico** si può agire sull'**inflammation** e sull'eventuale **lesione nervosa**;
- a livello **centrale** l'obiettivo terapeutico sono l'**inflammation spinale** e la **neuroinflammation** attivate dal dolore cronico.

## Strategie terapeutiche

La diagnosi accurata dei diversi fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento del **dolore causato da e associato a fibromatosi uterina** è essenziale per disegnare una strategia efficace e di durata possibilmente persistente nel tempo.

### ❖ Terapia medica mirata a:

✓ **A) ridurre la dismenorrea da sanguinamento metrorragico associato a fibromatosi**, così da agire sia sul **fattore biomeccanico** che scatena il dolore, ossia il flusso abbondante, con coaguli, che attiva contrazioni peristaltiche uterine dolorose, sia sull'**anemia** che ne amplifica la percezione centrale. Le opzioni terapeutiche vanno valutate accuratamente nella singola paziente, per ottimizzare l'efficacia terapeutica nei confronti dei fibromi e dei sintomi associati da un lato, e la sintonia con il suo progetto di vita corrente, contraccettivo o procreativo, dall'altro. Esse includono:

- **IUD al levonorgestrel** (Russo 2016), prima scelta, secondo molte linee guida, per il controllo della metrorragia, purché i fibromi non alterino significativamente il profilo della cavità uterina;
- **contraccezione ormonale:**

- **con estradiolo valerato e dienogest** (26+2 giorni di intervallo libero da ormoni, Hormone Free interval, HFI), l'unica approvata per il trattamento dei flussi abbondanti (Graziottin 2015a; Fruzzetti et Al 2016) e con ottime evidenze sulla riduzione dell'esacerbazione del dolore pelvico cronico catameniale (Harmony I e II);
  - **con regimi estesi quali la combinazione di etinilestradiolo e levonorgestrel (84+7)**, che riduce il flusso in termini di numero di cicli (da tre a uno) e di quantità di flusso, con rapido miglioramento dello stato anemico e riduzione numerica di eventi dismenorroidici, dell'intensità del dolore e delle comorbidità associate per evento mestruale;
- **ulipristal acetato, un modulatore selettivo del recettore progesteronico (SPRM)**. Inizialmente è stato approvato per la cura di fibromi sintomatici (metrorragia, anemia, effetto massa) in preparazione dell'intervento chirurgico, con due cicli di tre mesi ciascuno intervallati da un mese libero da trattamento (Biglia 2016). L'efficacia molto rapida nella riduzione sia del flusso sia del volume dei fibromi, e la persistenza del risultato, diversamente dagli analoghi del GnRH, rapidi nell'effetto ma altrettanto rapidi nel consentire il ritorno dei sintomi alla loro sospensione, hanno indotto i ricercatori a testarne l'uso per quattro cicli di tre mesi ciascuno, con pausa sempre di un mese fra un trimestre terapeutico e il successivo. Il nuovo protocollo ha mostrato un eccellente controllo della sintomatologia causata dai fibromi, al punto da non indicare più necessariamente il ricorso successivo alla chirurgia;
- **progesteronici** (Paoletti et Al 2016): il dienogest costituisce la prima scelta quando il dolore della fibromatosi trova un trigger elettivo più nell'adenomiosi/endometriosi associata che non nella fibromatosi in sé; progesteronici di derivazione androgenica, come il noretisterone, possono dare un buon controllo del dolore associato al ciclo metrorragico, ma possono presentare effetti collaterali androgenici che molte pazienti non tollerano;
- **analoghi del GnRH**: molto utilizzati in passato grazie alla rapida efficacia, sia nella riduzione del flusso fino all'amenorrea con rapida scomparsa della dismenorrea e recupero dell'anemia, sia nella riduzione volumetrica dei fibromi, in vista della miomectomia, erano però gravati da importanti effetti collaterali sia di tipo neurovegetativo (vampate, insonnia, sudorazioni), sia di tipo muscolo scheletrico (osteopenia/osteoporosi e sarcopenia, quest'ultima meno diagnosticata ma clinicamente importante). Sono quindi passati in seconda linea rispetto all'ulipristal acetato, che presenta analoga efficacia ma maneggevolezza e tollerabilità decisamente superiori;
- ✓ **B) ridurre il dolore a genesi infiammatoria pelvica e/o sistemica:**
- **con stili di vita più appropriati**: essenziali per un **progetto di salute a lungo termine**. Essi includono un programma di riduzione del peso corporeo, se la donna è in sovrappeso o obesa, con esercizio fisico quotidiano combinato con dieta appropriata; eliminazione di alcol e fumo; miglioramento della qualità del sonno (la carenza di sonno

aumenta la ghrelina e l'appetito per cibi dolci e grassi, con aumento ponderale, ma anche la percezione del dolore, perché aumenta ansia, irritabilità e depressione);

➤ **con modulazione/normalizzazione dell'iperattività mastocitaria**, da cui dipende l'iperproduzione periferica di citochine, TNF-alfa e altre molecole infiammatorie, responsabili sia del dolore pelvico sia della neuroinfiammazione che contribuisce al dolore neurogeno, oltre che alla depressione (Graziottin et Al 2013, 2014):

- **con acido alfalipoico** (600 mg, 1 cps da 300 mg per due volte al dì per almeno due mesi di cura) (Graziottin 2015b, 2016). **Diverse linee guida raccomandano l'impiego dell'ALA al dosaggio di 600 mg/die nel trattamento del dolore neuropatico.** Fra queste: le linee guida della ADA (American Diabetes Association) (Minsfang et Al 2015) e le linee guida della Mayo Clinic (Watson e Dick 2015), che lo indicano fra i trattamenti di prima linea, oltre a una recente indicazione di "Clinical Practice" pubblicata sul New England Journal of Medicine, dove si sottolinea come l'ALA possa essere utile per ridurre il dolore neuropatico, con il vantaggio di una ottima maneggevolezza e tollerabilità (Vinik 2016). L'ALA presenta anche interessanti evidenze come ipoglicemizante (Jacob et Al 1996) con favorevole attività sul metabolismo energetico (Gomes e Negrato 2014). Può quindi modulare anche possibili e frequenti comorbidità della fibromatosi, legate al sovrappeso/obesità (Huerta et Al 2015) e alla sindrome metabolica/ diabete (Manning et Al 2013), contribuendo a ridurre il dolore attraverso la riduzione dell'infiammazione periferica e centrale associata a, e potenziata da, queste condizioni;
- **con palmitoiletanolamide (PEA).** In modello di endometriosi e calcolosi uretrale nel ratto è stato dimostrato che la palmitoiletanolamide ultra micronizzata (PEA-um) – noto regolatore della reattività del mastocita (Levi Montalcini et Al 1996) – è in grado di **ridurre** significativamente, oltre all'**iperalgisia visceroviscerale**, **la dimensione delle cisti endometriosiche.**

In particolare è stata dimostrata una correlazione lineare significativa tra **la riduzione del diametro delle cisti e la riduzione del dolore**; inoltre il trattamento con PEA-um ha ridotto il numero di mastociti nelle cisti e ha modulato la loro degranolazione controllando il rilascio di NGF e quindi lo sprouting della terminazioni sensitive e il dolore che ne consegue (Iuvone et Al 2016). I dati sono stati confermati su un differente modello di endometriosi nel ratto a seguito di trattamento con palmitoiletanolamide comicronizzata con un polifenolo ad attività antiossidante, la polidatina (Cuzzocrea et Al 2016). La riduzione del dolore e della dimensione delle cisti endometriosiche è stata confermata anche in clinica umana a seguito di trattamento con palmitoiletanolamide comicronizzata con polidatina (Indraccolo e Barbieri 2010; Cobellis et Al 2011; Lo Monte et Al 2013; Giugliano et Al 2013).

## ❖ Terapia conservativa, con radiologia interventistica, mediante:

- ✓ **Uterine Fibroid Embolization, UFE**, procedura minimamente invasiva eseguita da Radiologi Interventisti, che consente il “risparmio” dell’utero. E’ basata sulla necrosi ischemica dei fibromi, indotta dalla somministrazione selettiva di microparticelle all’interno delle arterie uterine, fino a raggiungere la trama vascolare del fibroma ed occluderla definitivamente, determinando l’ischemia del tessuto e la conseguente necrosi;
- ✓ **High Intensity Focused Ultrasound, HIFU**. Questo metodo è stato introdotto nella pratica clinica più recentemente rispetto all’UFE. L’HIFU ha mostrato risultati promettenti offrendo una soluzione terapeutica nei confronti dei fibromi uterini pressoché “non invasiva”. E’ crescentemente accettato, anche dalla comunità ginecologica, come primo approccio terapeutico locale nella gestione dei sintomi, anche dolorosi, correlati alla fibromatosi, con esclusione delle forme peduncolate in torsione. Il dolore da necrosi del mioma/dei miomi (max 5) è ben controllato in acuto da terapia antalgica e si associa poi da alta soddisfazione della paziente, per l’efficacia, la non invasività, il rapido sollievo dai sintomi anche dolorosi, la conservazione dell’utero, quando eseguito da radiologo esperto e con ottima selezione delle pazienti da sottoporre a questa opzione terapeutica (Orsi 2016).

## ❖ Terapia chirurgica:

- ✓ **miomectomia isteroscopica**, elettiva in caso di dolore acuto da mioma sottomucoso peduncolato e/o da mioma sottomucoso con metrorragia e dismenorrea (Crescini 2016);
- ✓ **miomectomia laparoscopica**, in caso di dolore acuto da torsione di mioma peduncolato o in caso di sintomi di massa (Meroni 2016), quando non sia più indicata o il chirurgo non preferisca la
- ✓ **miomectomia laparotomica**;
- ✓ **l’isterectomia** va invece valutata con cautela (Uccella 2016) rispetto alle opzioni conservative, se l’indicazione è il dolore pelvico cronico associato alla fibromatosi, in quanto il trascurare altri fattori responsabili del dolore (per esempio la sindrome dell’intestino irritabile) potrebbe portare a un intervento inutile se non dannoso, per errata indicazione e per possibili effetti collaterali dell’isterectomia, con persistenza o addirittura peggioramento del dolore per danni iatrogeni (Scrimin 2016).

## Conclusioni

**Il dolore può complicare il quadro della fibromatosi, in modo acuto, o cronico/ricorrente, quando caratterizzato da esacerbazioni catameriali.** Può essere dovuto al fibroma per sé, e/o a comorbidità associate. La terapia etiologica del dolore da e associato a fibromatosi richiede un’accurata diagnosi differenziale, con attenzione ai fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento, per scegliere la strategia terapeutica più indicata alla singola paziente, sia rispetto a sede, numero e dimensioni dei fibromi, sia rispetto alla sua età e al suo progetto di vita. **Bibliografia**

- Biglia N, D'Alonzo M, Modaffari P, Fenoglio A. Ulipristal acetato nella fibromatosi In: Graziottin A. (a cura di), Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Fibromatosi uterina, dall'A alla Z: anemia, dolore, comorbidità e strategie terapeutiche", organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 21 ottobre 2016
- Cobellis L, Castaldi MA, Giordano V et al. Effectiveness of the association micronized N-Palmitoylethanolamine (PEA)-transpolydatin in the treatment of chronic pelvic pain related to endometriosis after laparoscopic assessment: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;158(1):82-86
- Crescini C. Miomectomia isteroscopica: quando, a chi, perché In: Graziottin A. (a cura di), Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Fibromatosi uterina, dall'A alla Z: anemia, dolore, comorbidità e strategie terapeutiche", organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 21 ottobre 2016
- Cuzzocrea S et al. Co-micronized PEA/Polidatin treatment causes regression of endometriotic lesions in the autologous rodent model of surgically-induced endometriosis. Accepted for publication in *Frontiers in Pharmacology*
- Engeler DS, Baranowski AP, Dinis-Oliveira P, Elneil S, Hughes J, Messelink EJ, van Ophoven A, Williams AC; European Association of Urology. The 2013 EAU guidelines on chronic pelvic pain: is management of chronic pelvic pain a habit, a philosophy, or a science? 10 years of development. *Eur Urol.* 2013 Sep;64(3):431-9. doi: 10.1016/j.eururo.2013.04.035. Epub 2013 Apr 28. Review.
- Fruzzetti F, Bucci F, Perini D, Russo M- Contraccezione e miomi: ruolo dei regimi estesi In: Graziottin A. (a cura di), Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Fibromatosi uterina, dall'A alla Z: anemia, dolore, comorbidità e strategie terapeutiche", organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 21 ottobre 2016
- Fujiwara H, Konno R, Netsu S et al. Localization of mast cells in endometrial cysts. *Am J Reprod Immunol.* 2004;51(5):341-344
- Giugliano E, Cagnazzo E, Soave I et al. The adjuvant use of N-Palmitoylethanolamine and transpolydatin in the treatment of the endometriotic pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;168:209-13
- Gomes MB, Negrato CA. Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases. *Diabetol Metab Syndr.* 2014 Jul 28;6(1):80. doi: 10.1186/1758-5996-6-80. eCollection 2014.
- Graziottin A. (2015a) "The shorter, the better": a review of the evidence for a shorter contraception hormone-free interval *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care.* 2015 Aug 20:1-13. [Epub ahead of print]
- Graziottin A. (2015b) Acido alfa lipoico: farmacologia e indicazioni cliniche In: Graziottin A. (a cura di), Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Menopausa precoce: dal dolore alla salute", organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 27 marzo 2015, p. 131-146
- Graziottin A. Fibromatosi uterina: implicazioni per la salute e la sessualità In: Graziottin A. (a cura di), Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Fibromatosi uterina, dall'A alla Z: anemia, dolore, comorbidità e strategie terapeutiche", organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 21 ottobre 2016
- Graziottin A, Serafini A. Anemia da carenza di ferro e fibromatosi In: Graziottin A. (a cura di), Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Fibromatosi uterina, dall'A alla Z: anemia, dolore, comorbidità e strategie terapeutiche", organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 21 ottobre 2016
- Graziottin A, Skaper S, Fusco M. Inflammation and chronic pelvic pain: a biological trigger for depression in women? *Journal of Depression & Anxiety,* 2013, 3: 142-150. doi:10.4172/2167-1044.1000142
- Graziottin A, Skaper S, Fusco M. Mast cells in chronic inflammation, pelvic pain and depression in women *Gynecol Endocrinol.* 2014 Jul;30(7):472-7. doi: 10.3109/09513590.2014.911280. Epub 2014 May 8
- Huerta AE, Navas-Carretero S, Prieto-Hontoria PL, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Effects of lipoic acid and eicosapentaenoic acid in overweight and obese women during weight loss. *Obesity* 2015;23(2):313-21.
- Indraccolo U, Barbieri F. Effect of palmitoylethanolamide-polydatin combination on chronic pelvic pain associated with endometriosis: preliminary observations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;150(1):76-79
- Iuvone T, Affaitati G, De Filippis D, et al. Ultramicronized palmitoylethanolamide reduces viscerovisceral hyperalgesia in a rat model of endometriosis plus ureteral calculus: role of mast cells. *Pain.* 2016;157:80-91
- Jacob S, Streeper RS, Fogt DL, Hokama JY, Tritschler HJ, Dietze GJ, Henriksen EJ. The antioxidant alpha-lipoic acid enhances insulin-stimulated glucose metabolism in insulin-resistant rat



- skeletal muscle. *Diabetes*. 1996 Aug;45(8):1024-9.
- Ji RR, Xu ZZ, Gao YJ. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat Rev Drug Discov*. 2014 Jul;13(7):533-48. doi: 10.1038/nrd4334. Epub 2014 Jun 20.
  - Konno R, Yamada-Okabe H, Fujiwara H et al. Role of immunoreactions and mast cells in pathogenesis of human endometriosis--morphologic study and gene expression analysis. *Human Cell* 2003;16(3):141-149
  - Leon A, Buriani R, Dal Toso R, et al. Mast cells synthesize, store, and release nerve growth factor. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91(9):3739-43.
  - Levi Montalcini R, Skaper SD, Dal Toso R, Petrelli L, Leon A. Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokine. *Trends Neurosci*. 1996;19:514-20.
  - Lo Monte G, Soave I, Marci R. Administration of micronized palmitoylethanolamide (PEA)-transpolydatin in the treatment of chronic pelvic pain in women affected by endometriosis: preliminary results. *Minerva ginecol*. 2013;65:453-63
  - Lozoff B. Early iron deficiency has brain and behavior effects consistent with dopaminergic dysfunction. *J Nutr*. 2011 Apr 1;141(4):740S-746S.
  - Manning PJ, Sutherland WH, Williams SM, Walker RJ, Berry EA, De Jong SA, Ryalls AR. The effect of lipoic acid and vitamin E therapies in individuals with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013 Jun;23(6):543-9. doi: 10.1016/j.numecd.2011.11.006. Epub 2012 Mar 7.
  - Menzies FM, Shephard MC, Nibbs RJ, Nelson SM et al. The role of mast cells and their mediators in reproduction, pregnancy and labour mediators in reproduction, pregnancy and labour. *Hum Reprod Update*. 2011;17(3):383-96
  - Meroni M. Miomectomia laparoscopica: le trappole da evitare In: Graziottin A. (a cura di), Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Fibromatosi uterina, dall'A alla Z: anemia, dolore, comorbidità e strategie terapeutiche", organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 21 ottobre 2016
  - Mingfang S, Min Z, Jing S, Juping Y, Bo ZI. Critical Appraisal of International Guidelines for the Management of Diabetic Neuropathy: Is There Global Agreement in the Internet Era? *Int J End* 2015; 1-11.
  - Orsi F. Il ruolo della radiologia interventistica – High Intensity Focused Ultrasound, HIFU – nella fibromatosi In: Graziottin A. (a cura di), Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Fibromatosi uterina, dall'A alla Z: anemia, dolore, comorbidità e strategie terapeutiche", organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 21 ottobre 2016
  - Paoletti AM, Pilloni M, Neri M, Corda V, Vallerino V, Dotta E, Orrù M, Zedda P, Piras B, Melis GB. Ruolo dei progestinici nella fibromatosi In: Graziottin A. (a cura di), Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Fibromatosi uterina, dall'A alla Z: anemia, dolore, comorbidità e strategie terapeutiche", organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 21 ottobre 2016
  - Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Therapies Targeting the Nervous System for Chronic Pelvic Pain Relief. Scientific Impact Paper No. 46. January 2015.
  - Ruoss SJ, Hartmann T, Caughey GH. Mast Cell Tryptase Is a Mitogen for Cultured Fibroblasts. *J Clin Invest*. 1991;88:493-499
  - Russo N. Fibromatosi, IUD e controllo del ciclo: indicazioni e limiti In: Graziottin A. (a cura di), Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Fibromatosi uterina, dall'A alla Z: anemia, dolore, comorbidità e strategie terapeutiche", organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 21 ottobre 2016
  - Scrimin f. Isterectomia per patologia benigna. Perché no In: Graziottin A. (a cura di), Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Fibromatosi uterina, dall'A alla Z: anemia, dolore, comorbidità e strategie terapeutiche", organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 21 ottobre 2016
  - Tokushige N, Russell P, Black K, et al. Effect of progestogens and combined oral contraceptives on nerve fibers in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril*. 2010;94(5):1944-47
  - Uccella S. La donna e i fibromi: le domande cruciali in ambulatorio chirurgico In: Graziottin A. (a cura di), Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Fibromatosi uterina, dall'A alla Z: anemia, dolore, comorbidità e strategie terapeutiche", organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 21 ottobre 2016
  - Vinik A. Diabetic sensory and motor neuropathy. *N Engl J Med* 2016;374:1455-64.
  - Watson CJ, Dyck PJB. Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management. *Mayo Clin Proc* 2015; 90 (7): 940-951.
  - Zhang X, Lu B, Huang X et al. Endometrial nerve fibers in women with endometriosis, adenomyosis, and uterine fibroids. *Fertil Steril*.2009;92(5):1799-801
  - Zhu XQ, Jie-Qiang L, Yi L et al. Expression of chemokines CCL5 and CCL11 by smooth muscle tumor cells of the uterus and its possible role in the recruitment of mast cells. *Gynecol Oncol*. 2007;105:650-6



*Alessandra Graziottin*

*(a cura di)*

ATTI E  
APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

# FIBROMATOSI UTERINA, DALL'A ALLA Z

**anemia, dolore, comorbidità  
e strategie terapeutiche**

**MILANO 21 OTTOBRE 2016**

 **Fondazione  
Alessandra Graziottin** onlus  
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

[www.fondazionegraziottin.org](http://www.fondazionegraziottin.org)

# PROGRAMMA

8.15 - 8.45 **Registrazione**

8.45 - 9.00 **Introduzione e saluti**

9.00 11.50

## FIBROMATOSI UTERINA: IMPLICAZIONI PER LA SESSUALITÀ, LA FERTILITÀ E LA SALUTE IN LIFE-SPAN

*Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Rodolfo Sirito (Genova)*

*Discussant: Anna Maria Paoletti (Cagliari)*

9.00 - 9.30 **Fibromatosi uterina: implicazioni su salute e sessualità**  
*Alessandra Graziottin (Milano)*

9.30 - 9.50 **Anemia sideropenica: il lato oscuro della fibromatosi**  
*Audrey Serafini (Milano)*

9.50 - 10.10 **Miomi e fertilità**  
*Mauro Costa (Genova)*

10.10 - 10.30 **Gravidanza e parto nella donna con fibromatosi**  
*Enrico Ferrazzi (Milano)*

10.30 - 10.50 **Fibromatosi in menopausa: come affrontarla?**  
*Marco Gambacciani (Pisa)*

10.50 - 11.10 **La donna e i fibromi: le domande cruciali in ambulatorio chirurgico**  
*Stefano Uccella (Varese)*

11.10 - 11.20 **Discussione**

11.20 - 11.50 **Coffee break**

11.50 15.00

## TERAPIE MEDICHE DEI MIOMI

*Moderatori: Claudio Crescini (Milano), Marco Gambacciani (Pisa)*

*Discussant: Franca Fruzzetti (Pisa)*

11.50 - 12.10 **Ruolo dei progestinici nella fibromatosi**  
*Anna Maria Paoletti (Cagliari)*

12.10 - 12.30 **Contraccezione e miomi: ruolo dei regimi estesi**  
*Franca Fruzzetti (Pisa)*

12.30 - 12.50 **Fibromatosi, IUD e controllo del ciclo. Indicazioni e limiti**  
*Novella Russo (Roma)*

12.50 - 13.10 **Ulipristal acetato nella fibromatosi**  
*Nicoletta Biglia (Torino)*

13.10 - 13.30 **Discussione**

13.30 - 14.30 **Lunch**

14.30 - 15.00 *Lettura:*  
**Fibromatosi uterina: ruolo della radiologia interventistica (HIFU)**  
*Franco Orsi (Milano)*  
*Presenta: Alessandra Graziottin (Milano)*

**FIBROMATOSI UTERINA:  
TERAPIE CHIRURGICHE**

*Moderatori: Fabio Landoni (Milano), Mario Meroni (Milano)*

*Discussant: Nicoletta Biglia (Torino)*

- 15.00 - 15.20** **Fibromatosi e adenomiosi: strategie diagnostiche e terapeutiche**  
*Marcello Ceccaroni (Verona)*
- 15.20 - 15.40** **Miomectomia isteroscopica: quando, a chi, perché**  
*Claudio Crescini (Milano)*
- 15.40 - 16.00** **Miomectomia laparoscopica: le trappole da evitare**  
*Mario Meroni (Milano)*
- 16.00 - 16.20** **Morcellamento laparoscopico: insidia o vantaggio?**  
*Fabio Landoni (Milano)*
- 16.20 - 16.40** **L'isterectomia laparoscopica: i semafori rossi da rispettare**  
*Rodolfo Siritò (Genova)*
- 16.40 - 17.00** **Isterectomia per fibromatosi. Perché no**  
*Federica Scrimin (Trieste)*
- 17.00 - 17.20** **Fibromatosi e dolore, dalla patofisiologia ai fattori iatrogeni**  
*Alessandra Graziottin (Milano)*
- 17.20 - 17.40** **Discussione plenaria**
- 17.40 - 18.15** **Conclusioni e Take Home Message**

# INDICE

<b>Prefazione e ringraziamenti</b>	<b>pag. 05</b>
<b>La classificazione dei miomi uterini</b>	<b>pag. 08</b>
<b>Fibromatosi uterina: implicazioni per la salute e la sessualità</b>	<b>pag. 12</b>
<b>Anemia da carenza di ferro e fibromatosi</b>	<b>pag. 23</b>
<b>Miomi e fertilità</b>	<b>pag. 28</b>
<b>Gravidanza e parto nella donna con fibromatosi</b>	<b>pag. 37</b>
<b>Fibromatosi in menopausa: come affrontarla?</b>	<b>pag. 43</b>
<b>La donna e i fibromi: le domande cruciali in ambulatorio chirurgico</b>	<b>pag. 46</b>
<b>Ruolo dei progestinici nella fibromatosi</b>	<b>pag. 51</b>
<b>Contracezione e miomi: ruolo dei regimi estesi</b>	<b>pag. 57</b>
<b>Fibromatosi, IUD e controllo del ciclo. Indicazioni e limiti</b>	<b>pag. 60</b>
<b>Ulipristal acetato nella fibromatosi</b>	<b>pag. 65</b>
<b>Il ruolo della radiologia interventistica – High Intensity Focused Ultrasound, HIFU – nella fibromatosi</b>	<b>pag. 71</b>
<b>Fibromatosi e adenomiosi: strategie diagnostiche e terapeutiche</b>	<b>pag. 86</b>
<b>Miomectomia isteroscopica: quando, a chi, perché</b>	<b>pag. 92</b>
<b>Miomectomia laparoscopica: le trappole da evitare</b>	<b>pag. 98</b>
<b>Morcellamento laparoscopico: insidia o vantaggio?</b>	<b>pag. 104</b>
<b>L'isterectomia laparoscopica: i semafori rossi da rispettare</b>	<b>pag. 111</b>
<b>Isterectomia per fibromatosi. Perché no</b>	<b>pag. 116</b>
<b>Fibromatosi e dolore, dalla patofisiologia ai fattori iatrogeni</b>	<b>pag. 122</b>