

Endometriosi e adenomiosi: prevalenza e implicazioni della sensibilizzazione centrale

Prof.ssa Alessandra Graziottin

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica

H. San Raffaele Resnati, Milano

Commento a:

Biasioli A, Previtera F, Mazzera I, Degano M, Zermano S, Tius V, Piacenti I, Seracchioli R, Raimondo D, Martina MD, Arcieri M, Restaino S, Driul L, Vizzielli G.

Central sensitization in women with endometriosis: a cross-sectional study

BMC Womens Health. 2026 Feb 17;26(1):174. doi: 10.1186/s12905-026-04348-8. PMID: 41703551; PMCID: PMC13015096

Valutare la prevalenza della sensibilizzazione centrale nella pazienti con diagnosi di endometriosi: è questo l'obiettivo primario dello studio osservazionale, trasversale, monocentrico e prospettico condotto presso il centro di terzo livello «Endometriosi e Dolore pelvico» della Clinica di Ostetricia e Ginecologia dell'Azienda Sanitaria Universitaria «Friuli Centrale» di Udine. L'obiettivo secondario è valutare l'associazione fra le caratteristiche demografiche e cliniche delle pazienti e la diagnosi di sindrome da sensibilizzazione centrale.

Il **dolore** rappresenta il sintomo cardine dell'endometriosi ed è identificabile nel 40-87% dei casi di dolore pelvico cronico. La progressione del quadro clinico da una sintomatologia ciclica a una condizione cronica e aciclica è mediata da complessi processi neuroinfiammatori e da alterazioni dei meccanismi sensoriali periferici e centrali, che determinano il passaggio da un dolore nocicettivo e neuropatico a un dolore di tipo nociplastico.

La **sensibilizzazione centrale** (Central Sensitivity, CS) rappresenta una disfunzione del sistema nervoso centrale caratterizzata da ipereccitabilità neuronale, allodinia, iperalgesia e manifestazioni sistemiche (disturbi del sonno, dell'umore e astenia). La CS è il meccanismo patogenetico fondante delle sindromi da sensibilità centrale (Central Sensitivity Syndromes, CSS), o condizioni dolorose croniche sovrapposte (Chronic Overlapping Pain Conditions, COPCs), tra cui fibromialgia, sindrome dell'intestino irritabile e cefalea muscolo-tensiva.

La presenza di sensibilizzazione centrale spiega perché molte pazienti affette da endometriosi non ottengono benefici soddisfacenti dalle terapie convenzionali ormonali o chirurgiche, evidenziando come l'origine del dolore cronico non risieda più esclusivamente nelle lesioni anatomiche periferiche.

In questo contesto, il **Central Sensitization Inventory (CSI)** è un questionario validato, autosomministrato, disegnato per quantificare la severità dei sintomi legati alla CS (Parte A, 25 item, punteggio da 0 a 100) e rilevare la presenza di patologie sovrapposte (Parte B, 10 diagnosi). Un punteggio soglia (cut-off) ≥ 40 identifica la presenza clinicamente rilevante di sensibilizzazione centrale.

E veniamo allo studio italiano.

Metodologia di ricerca

Tra il 1° febbraio 2023 e il 31 agosto 2023 sono state valutate consecutivamente **149 pazienti** in età riproduttiva (18–50 anni) con diagnosi accertata di endometriosi e/o adenomiosi. Dopo l'esclusione di 7 soggetti (5 per assenza di conferma diagnostica e 2 per patologie neurologiche concomitanti, come la sclerosi multipla), la coorte finale ha compreso 142 donne.

La **diagnosi di endometriosi** (superficiale, ovarica o profonda infiltrante - DIE) e di adenomiosi è stata posta mediante riscontro chirurgico (secondo le linee guida ESHRE) o mediante diagnostica per immagini non invasiva (ecografia transvaginale eseguita da esperti secondo i criteri internazionali IDEA e MUSA, o risonanza magnetica).

Queste le variabili raccolte e i relativi strumenti di misura:

dati demografici e anamnestici: età, indice di massa corporea (BMI), abitudine al fumo, storia di infertilità, pregressi interventi chirurgici addomino-pelvici e terapie ormonali in corso;**valutazione del dolore:** 5 sono stati classificati come dolore da moderato a severocronicità dei sintomi: **suddivisa temporalmente in insorgenza 5 anni;**misurazione della sensibilizzazione centrale: **somministrazione in tempo reale del questionario CSI (parti A e B), con cut-off di positività fissato a ≥ 40 ;**analisi statistica: **confronto tra gruppi con e senza CS mediante test Chi-quadrato, test esatto di Fisher o t-test;** le variabili significative sono state incluse in un modello di regressione logistica multivariata con procedura stepwise backward, fissando il livello di significatività a $p < 0,05$.

Risultati ottenuti

Prevalenza della sensibilizzazione centrale

Il 52,1% delle pazienti arruolate (74 su 142; CI 95%: 43,9–60,3%) ha presentato un punteggio CSI ≥ 40 , attestando l'elevata frequenza della sensibilizzazione centrale in questa popolazione clinica.

Fattori demografici e stili di vita

L'età media del campione era di 36,98 anni ($\pm 8,86$) e il BMI medio di 23,32 ($\pm 4,23$), senza differenze statisticamente significative tra pazienti con o senza CS. Il fumo di sigaretta è risultato l'unica variabile demografica significativamente correlata alla presenza di CS (32,4% nel gruppo con CS vs 14,7% nel gruppo senza CS; $p = 0,018$).

Fenotipo anatomico di malattia

La prevalenza complessiva era del 72,3% per l'endometriosi e del 39,4% per l'adenomiosi, con una coesistenza di entrambe nel 15,4% dei casi. La presenza concomitante di endometriosi e adenomiosi è risultata significativamente più comune nelle pazienti con CS (21,6% vs 8,8%; $p = 0,035$). Al contrario, la singola tipologia di lesione endometriotica (endometrioma, lesione profonda infiltrante o forme superficiali) non ha mostrato una correlazione statisticamente significativa con il punteggio CSI, dimostrando una dissociazione tra estensione/localizzazione anatomica e grado di sensibilizzazione.

Sintomi dolorosi specifici e vulvodinia

Dispareunia moderata-severa (NRS ≥ 5): ha mostrato una correlazione statistica altamente significativa con la presenza di CS (25,6% nel gruppo con CSI

≥40 vs 4,4% nel gruppo con CSI <40; p=0,001).

Vulvodinia: presente nel 14,7% dell'intera coorte, ha evidenziato una sovrapposizione marcata con la sensibilizzazione centrale, risultando positiva al CSI nel 76,1% dei casi (16 pazienti su 21).

Dolore pelvico cronico: complessivamente presente nell'82,4% delle pazienti con CS contro il 48,5% delle non sensibilizzate, sebbene la percentuale di forme moderate e severe non abbia raggiunto la piena significatività statistica (p=0,107).

Dismenorrea: diffusa in modo omogeneo fra i due sottogruppi (35,1% vs 27,9%; p=0,282).

Impatto della cronicità temporale

E' emersa una correlazione statisticamente robusta tra la positività al CSI e una durata dei sintomi superiore a 5 anni (73% nel gruppo con CS vs 44,1% nel gruppo senza CS; p<0,001).

Sindromi da sensibilità centrale comorbide (CSI Parte B)

Le pazienti con CS hanno presentato tassi significativamente superiori di patologie croniche dolorose e disfunzioni neuropsichiche concomitanti, fra cui:

sindrome da fatica cronica: 13,5% vs 1,4% (p=0,001);

fibromialgia: 16,2% vs 2,9% (p=0,001);

disturbi dell'articolazione temporo-mandibolare: 12,1% vs 0% (p=0,001);

attacchi d'ansia e di panico: 36,4% vs 14,7% (p=0,001);

depressione: 21,6% vs 2,9% (p=0,001).

Emicrania/cefalea tensiva (38%) e sindrome dell'intestino irritabile (19,7%) sono risultate frequenti nell'intera coorte.

Discussione e implicazioni clinico-assistenziali

Superamento del paradigma unicamente chirurgico-anatomico

L'entità del dolore pelvico nell'endometriosi non è direttamente proporzionale allo stadio della classificazione chirurgica o al volume delle lesioni. La dimostrazione che oltre la metà delle pazienti presenta sensibilizzazione centrale impone una rivalutazione clinica che consideri i meccanismi neuroimmunitari centrali.

Finestra di opportunità e precocità terapeutica

Il legame tra durata ultraquinquennale dei sintomi e sviluppo di CS sottolinea l'urgenza di una diagnosi tempestiva e di un controllo precoce del dolore a partire dall'età adolescenziale, al fine di prevenire la cronicizzazione e una plasticità neuronale maladattativa.

Necessità di trattamenti multimodali e integrati

La gestione delle pazienti con endometriosi e CS non può limitarsi alla terapia ormonale o all'escissione chirurgica. Risulta indispensabile un approccio multidisciplinare e personalizzato che integri:

terapie farmacologiche dirette al dolore nociplastico (per esempio, inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina – SNRI, gabapentinoidi, antidepressivi triciclici, o nuove molecole come gli antagonisti dei recettori NMDA, ad esempio l'esketamina);

riabilitazione fisica del pavimento pelvico;

supporto psicologico e psicoterapia cognitivo-comportamentale mirata alla modulazione del dolore e delle comorbidità affettive.

Punti di forza e limiti metodologici

Lo studio si distingue per la raccolta prospettica e standardizzata dei dati in tempo reale da parte di un team dedicato, riducendo i bias di memoria. I limiti principali includono la natura monocentrica, la numerosità campionaria contenuta, il disegno trasversale che non permette di stabilire legami di causalità diretta e il potenziale bias di selezione legato all'ambiente ospedaliero di terzo livello.

Conclusioni

Il questionario Central Sensitization Inventory si conferma uno strumento clinico rapido, valido e affidabile per identificare le componenti centrali del dolore e le sindromi dolorose comorbide nelle donne con endometriosi e adenomiosi. Riconoscere precocemente la sensibilizzazione centrale è essenziale per ridefinire le aspettative terapeutiche, prevenire il fallimento delle cure convenzionali e avviare tempestivamente percorsi integrati di medicina del dolore centrati sulla persona.