

Endometriosi - Prima parte: Che cos'è e perché causa dolore

Prof.ssa Alessandra Graziottin

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica H. San Raffaele Resnati, Milano

L'endometriosi per il suo pesante impatto sulla vita personale, familiare e lavorativa della donna ha meritato l'attenzione della 12° Commissione permanente del Senato della Repubblica (Igiene e Sanità), presieduta dall'Onorevole Antonio Tomassini. Gli Atti dell'Indagine conoscitiva svolta dalla Commissione, ai cui lavori ha partecipato anche la Professoressa Graziottin, sono raccolti nel volume:

Senato della Repubblica

Fenomeno dell'Endometriosi come malattia sociale

Atti dell'indagine conoscitiva svolta dalla 12° Commissione permanente del Senato (Igiene e Sanità)

n. 19, marzo 2006, XIV Legislatura

Il volume può essere richiesto alla Libreria del Senato (libreria@senato.it, tel. 06.67062505).

Introduzione

Per molte giovani donne, la pubertà non coincide con la piena maturazione della femminilità ma apre una stagione di dolore, come se un destino di infelicità fosse scoccato proprio con le prime mestruazioni (Graziottin 2005; Ballweg 2003a; Black e Jamieson 2002).

La ragione? Una malattia – **l'endometriosi** – purtroppo ancora poco compresa nelle sue cause (Anger e Foster 2008), che colpisce il 7-10% delle donne in età fertile (Bohler et Al. 2007) ed è poco diagnosticata. Basti dire che **il ritardo medio dall'inizio dei sintomi alla diagnosi è di oltre 9 anni**: quasi cinque spesi dalla donna prima di accettare o riconoscere che quel dolore non è affatto normale, e i restanti impiegati dai medici per identificare la malattia (Ballweg 2003a).

Inoltre, da uno studio condotto su 4 mila donne affette da endometriosi, è emerso che **il 47% di esse ha dovuto consultare cinque o più medici, prima di ricevere la diagnosi giusta** (Ballweg 2003a).

Si tratta quindi di una patologia che può ridurre drammaticamente la qualità della vita, in termini di incertezza, di interventi subiti, di dolore, di possibilità esistenziali e professionali perdute, e – come vedremo – anche di comorbilità, perché l'endometriosi si accompagna spesso ad altri disturbi.

Ma cosa è esattamente l'endometriosi? E perché questo ritardo incredibile nella diagnosi? Come influisce sulla salute e sulla sessualità della donna e della coppia? E che cosa è possibile fare per curarla in modo soddisfacente?

In questa **prima scheda** illustriamo:

- le caratteristiche della malattia;
- quante donne interessa e come tende ad esordire;
- quali sono le principali ipotesi sulle sue cause;
- che cosa succede nei tessuti colpiti dall'endometriosi;
- i fattori che scatenano il dolore;
- perché il dolore tende a peggiorare, con il passare del tempo, in assenza di una diagnosi corretta e una terapia appropriata.

Nelle **schede successive** esamineremo:

- i sintomi più frequenti dell'endometriosi;
 - le comorbilità, ossia i disturbi a cui tende ad associarsi;
 - il rischio di infertilità e di menopausa precoce;
 - come arrivare a una diagnosi corretta e il più possibile precoce;
 - le principali opzioni terapeutiche, a livello farmacologico e chirurgico;
 - l'impatto della malattia sulla sessualità della donna e della coppia.
-

La vostra voce – Che cosa si prova

Io ho un male pazzesco. Un dolore all'addome e in basso che non mi lascia più. Sono due anni che cerco un medico che ci capisca qualcosa. Eppure ogni volta finisce allo stesso modo: mi guardano, mi fanno la solita visita e mi dicono che non c'è niente che non va, che sarà solo un problema psicologico. Ma io il dolore lo sento davvero... All'inizio solo quando avevo le mestruazioni, adesso sempre. Possibile che me lo sogni?

Che cosa sento? Un dolore dentro, profondo, continuo. Quando però cerco di avere un rapporto, il dolore profondo diventa una fitta, tipo coltellata.

Mi hanno detto che ho del tessuto dell'utero in altre parti del corpo, in pancia e anche nell'intestino e nel retto! E che è per questo che, quando ho le mestruazioni, sento così male e ho così tanto dolore anche ad andare di corpo. Ma come è possibile una cosa del genere? Nessuno ha saputo spiegarmelo in modo convincente.

Ho un male tremendo quando ho le mestruazioni. Devo stare a letto, non posso andare a scuola, né studiare. Sono piegata in due dal male. Ho lasciato lo sport (giocavo a pallavolo, ero brava) perché perdevo troppi allenamenti. Mi hanno detto che è dovuto a un disturbo chiamato "adenomiosi". Io però non ho capito bene che cos'è e adesso ho più paura di prima...

Il medico mi ha detto che ho l'endometriosi, e va bene. Ma cosa c'entra con il fatto che ho male anche quando urino? E addirittura che urino sangue quando ho il ciclo, come se avessi una cistite?

Che cos'è l'endometriosi?

L'endometriosi è **una malattia estrogeno-dipendente** caratterizzata dalla presenza di frammenti di endometrio, lo strato interno dell'utero, al di fuori della sua sede naturale. Proprio per questo motivo, l'endometrio viene definito ectopico, ossia "fuori posto". **Il tessuto endometriosico può trovarsi disseminato:**

- sull'ovaio, sulla tuba, sul setto retto vaginale, sui legamenti utero-sacrali, sul peritoneo;
- all'interno dello spessore del muscolo che costituisce la parete dell'utero (miometrio): si parla in tal caso di "adenomiosi";
- in altri organi pelvici, come l'intestino, la vescica o il retto;
- negli ureteri, i canalini che portano l'urina dal rene alla vescica;

- più raramente, in organi extra-addominali, come il polmone;
- nell'ombelico e nelle cicatrici di precedenti interventi;
- del decorso del nervo sciatico (Anger e Foster 2008).

Questo ampio spettro di possibili localizzazioni spiega la grande varietà di sintomi e di complicanze che l'endometriosi può causare.

Il problema nasce dal fatto che il tessuto ectopico risponde agli stimoli ormonali tipici dell'ovulazione e dell'età fertile, esattamente come il normale endometrio: cresce in altezza durante la prima metà del ciclo, si arricchisce di zuccheri e sostanze nutritive durante la seconda, e poi si sfalda nel peritoneo o nelle altre strutture che lo ospitano, causando un forte dolore e infiammazione cronica, con danno tissutale, funzionale e strutturale degli organi colpiti. L'adenomiosi, in particolare, è responsabile delle forme più severe e invalidanti di dismenorrea.

Quante donne interessa?

Come abbiamo già sottolineato, l'endometriosi colpisce **il 7-10% delle donne in età fertile** (Bohler et Al. 2007). Nel 38% dei casi l'endometriosi ha sintomi evidenti, ma non riconosciuti dai medici, già prima dei 15 anni; nel 70% dei casi le donne riportano sintomi tipici prima dei 20 anni.

L'adenomiosi è invece più frequente nelle donne fra i 30 e i 50 anni. Dati recenti sembrano però indicare come l'adenomiosi possa svilupparsi anche prima, fra i 20 e i 30 anni, soprattutto nelle donne già affette da endometriosi (Kunz et Al. 2007).

Come si manifesta?

L'esordio è spesso un dolore mestruale intenso: sintomo negletto, in quanto "normale", e che invece deve essere compreso nella sua anomalia se è di intensità superiore al piccolo dolore mestruale assolutamente tollerabile che non interferisce con le attività quotidiane. Altri sintomi frequenti, e trascurati, sono il dolore ovulatorio e il dolore in altre fasi del ciclo.

L'iniziale dolore mestruale causato dall'endometriosi si trasforma ben presto in un forte dolore pelvico che poi, per la sua costanza, diventa "cronico" (Graziottin 2008a). Questo tipo di dolore viene descritto tecnicamente come un dolore ciclico o non ciclico, di durata superiore ai sei mesi, che si localizza nella pelvi anatomica, sufficientemente grave da causare disabilità funzionale e richiedere trattamento medico o chirurgico. Nella seconda scheda (**Endometriosi – Seconda parte: Come arrivare a una diagnosi precoce**) vedremo come il dolore pelvico cronico possa non essere dovuto solo all'endometriosi, ma si presenti spesso come "multifattoriale", cioè determinato da cause diverse e concomitanti.

Si tratta quindi di un dolore che può giungere a livelli tali da diventare invalidante e compromettere la vita quotidiana, e che oltretutto tende a peggiorare con il tempo (si veda **Perché nell'endometriosi il dolore peggiora sempre di più?**). Naturalmente anche l'attività sessuale ne è fortemente influenzata, e la penetrazione profonda – in particolare nelle giovani – diventa quasi impossibile.

Per effetto di questi gravi e ingravescenti sintomi fisici, l'endometriosi mina le fondamenta stesse della gioia di vivere, stendendo un velo di dolore e di cupezza sulla vita della donna e dei suoi

familiari, sino a forme di vera e propria depressione. Il ritardo con cui la malattia viene diagnosticata e la tendenza dei medici a liquidarne i sintomi come "psicosomatici" aggravano ulteriormente il quadro della situazione, aggiungendo alla sofferenza fisica l'insopportabile sensazione di non essere credute e capite.

Che cosa provoca l'endometriosi?

Le cause di questa malattia sono ancora sconosciute. Sono state formulate varie teorie, ma nessuna di esse riesce a spiegare tutti i casi clinici. Le ipotesi più accreditate includono (Anger e Foster 2008; Bohler et Al. 2007; Guo 2004; Parazzini et Al. 2007):

- 1) **la migrazione "retrograda" del sangue mestruale attraverso le tube**, con conseguente disseminazione e impianto di cellule endometriali nel peritoneo. Questa ipotesi, tuttavia, non spiega la localizzazione dell'endometrio in sedi extra-peritoneali, per esempio nel tratto urinario (in particolare la vescica), nei polmoni e nel decorso del nervo sciatico; inoltre la mestruazione retrograda si verifica senza danni nel 90% delle donne, mentre l'endometriosi – come abbiamo visto – ha una prevalenza molto più bassa (7-10% delle donne in età fertile). E' quindi possibile che altri fattori, per esempio immunitari e/o ormonali, possano rendere patologico un processo, quale la mestruazione retrograda, frequente in età fertile;
- 2) **la presenza nell'organismo di cellule "totipotenti"** ("celomatiche"), ossia indifferenziate e quindi capaci di dare origine a qualsiasi tipo di tessuto, che tardivamente – e per cause che non conosciamo – si differenziano in cellule dell'endometrio;
- 3) **alterazioni del sistema immunitario**;
- 4) **l'esposizione prolungata alla diossina e a sostanze tossiche similari**. L'incidenza della malattia e la sua severità sarebbero correlate alle dosi di tossico assorbite. Le evidenze a questo riguardo, però, sono ancora contraddittorie e i meccanismi etiologici poco compresi.

Che cosa succede nei tessuti colpiti da endometriosi?

Abbiamo già illustrato come l'endometrio "ectopico" risponda agli stimoli ormonali tipici dell'ovulazione e dell'età fertile esattamente come il normale endometrio, crescendo in spessore e poi sfaldandosi nel peritoneo o negli altri organi che lo ospitano. In particolare, il sangue che fuoriesce dal tessuto endometriosico durante lo sfaldamento, in coincidenza della fase mestruale, irrita i tessuti circostanti causando una reazione infiammatoria che richiama grandi quantità di cellule di difesa, fra le quali i mastociti.

Queste cellule sono il grande "direttore d'orchestra" della risposta infiammatoria. Producono infatti:

- tutti i classici **mediatori dell'infiammazione** (bradichinina, fattori vasoattivi, istamina, sostanza P), che causano dilatazione vasale, rossore, edema, e quindi dolore, bruciore e danno funzionale;
- **sostanze neurotrofiche** – come il fattore di crescita dei nervi (Nerve Growth Factor, NGF) – che facilitano la proliferazione delle fibre nervose del dolore, causando una progressiva amplificazione degli stimoli dolorosi stessi (iperalgesia).

Alla fase acuta dell'infiammazione subentra gradualmente la fase di "cicatrizzazione", con la

formazione di aderenze interne all'addome che concorrono a peggiorare la sintomatologia. Per esempio, quando sono i ligamenti uterosacrali a essere infiltrati e rigidi, la donna avverte dolore alla penetrazione profonda (**dispareunia profonda**) (Graziottin 2008b).

La cicatrizzazione è caratterizzata anche da tralci di tessuto connettivo rigido, ossia privo di elasticità, che possono causare il restringimento di organi cavi. Questo può avvenire per esempio:

- **nell'intestino**, fino a causare dolori addominali cronici (con possibili crisi di dolore acuto in forma di coliche, e subocclusione); oppure defecazione difficoltosa o dolorosa (dischezia), soprattutto in fase mestruale;
- **nell'uretere**, fino a provocarne una dilatazione a monte, con accumulo di urina e il rischio di perdere un rene.

Che cosa provoca il dolore nell'endometriosi?

Da tutto quanto illustrato, emerge che i fattori più potenti nel causare il dolore sono tre:

- 1) lo **sfaldamento ciclico** dell'endometrio causa irritazione peritoneale e dolore, oppure accumulo di sangue all'interno di un tessuto, con conseguente aumento della pressione tessutale e dolore;
- 2) i **mastociti** infiltrano il tessuto endometriosico infiammato e producono i mediatori dell'infiammazione che causano dolore, bruciore, gonfiore e danno funzionale;
- 3) le **aderenze cicatriziali** "fissano" gli organi pelvici in posizione rigida o restringono il lume di organi cavi.

Perché nell'endometriosi il dolore peggiora sempre di più?

Perché lo stato di infiammazione cronica associato all'endometriosi comporta una complessa alterazione dei meccanismi di difesa del nostro corpo. In particolare, si verificano tre situazioni fondamentali: l'iperattivazione del mastocita, l'iperattività del sistema del dolore e l'ipertono del sistema muscolare.

In positivo, una terapia articolata che agisca sulle diverse componenti del dolore può ottenere una riduzione significativa della sintomatologia dolorosa e il recupero di una qualità di vita impensabile fino a pochi anni fa.

Iperattivazione del mastocita

L'iperattivazione del "mastocita", come abbiamo visto, produce i fattori dell'infiammazione e causa la proliferazione delle fibre nervose del dolore, favorisce il viraggio del dolore da nocicettivo, ossia utile indicatore di danno, a neuropatico, cioè malattia a se stante (Graziottin 2004, 2005, 2008c; Graziottin e Chiozza 2004; Graziottin e Rovei 2007; Zupi 2003).



Immagine microscopica di un mastocita, in cui sono ben visibili le vescicole che, apprendosi all'esterno della cellula nei tessuti circostanti, rilasciano le sostanze dell'infiammazione, deputate – in condizioni normali – a combattere i fattori che minacciano i tessuti stessi.

Iperattività del sistema del dolore

La conseguente iperattività del sistema del dolore si traduce:

- nell'aumento della produzione dei **segnali del dolore** che viaggiano verso il cervello;
- nel reclutamento di **fibre del dolore** chiamate "A delta" e "C", che normalmente sono silenti (per questo motivo sono dette anche "sleeping fibers", cioè fibre dormienti);
- nel **dialogo incrociato** ("cross talk") tra fibre del dolore situate in organi vicini: questo spiega la progressiva diffusione del dolore a tutta la pelvi e a organi come la vescica, l'intestino, il retto e così via;
- nell'**abbassamento della soglia centrale del dolore**, per cui la donna avverte dolore crescente anche per stimoli modesti (Graziottin 2004, 2005; Graziottin e Chiozza 2004; Graziottin e Rovei 2007; Zupi 2003).

Ipertono del sistema muscolare

L'ipertono del sistema muscolare comporta tensioni dolorose sia pelviche che generalizzate, e alterazioni posturali antalgiche, fino a una vera e propria fibromialgia (Graziottin 2004, 2005; Graziottin e Chiozza 2004).

Questo coinvolgimento di più sistemi, e le comorbilità ad esso associate, richiedono – come vedremo nella terza scheda (**Endometriosi – Terza parte: Come si cura**) un approccio terapeutico multimodale, che non si limiti alla soppressione del ciclo ma sappia in parallelo ridurre le diverse iperattivazioni che concorrono a favorire, precipitare e mantenere il dolore pelvico cronico (Graziottin 2004, 2005, 2007, 2008a; Graziottin e Chiozza 2004; Graziottin e Rovei 2007; Ballweg 2003a, 2003b; Black e Jamieson 2002; Greco 2003; Zupi 2003).

In sintesi

- L'endometriosi è una malattia estrogeno-dipendente caratterizzata dalla presenza di frammenti di

endometrio, lo strato interno dell'utero, al di fuori della sua sede naturale

- Colpisce il 7-10% delle donne in età fertile
 - Il ritardo medio dall'inizio dei sintomi alla diagnosi è di oltre 9 anni
 - L'esordio della malattia è spesso un dolore mestruale intenso, o un dolore ovulatorio
 - Il dolore mestruale si trasforma in dolore pelvico, che poi tende a diventare cronico
 - L'endometriosi mina le fondamenta stesse della gioia di vivere, stendendo un velo di dolore e di cupezza sulla vita della donna e dei suoi familiari
 - Il ritardo con cui la malattia viene diagnosticata e la tendenza dei medici a liquidarne i sintomi come "psicosomatici" aggravano ulteriormente il quadro della situazione
 - Le cause di questa malattia sono ancora sconosciute: sono state formulate varie teorie, ma nessuna riesce a spiegare tutti i casi clinici
 - I fattori più potenti nel causare il dolore sono: lo sfaldamento ciclico dell'endometrio (in corrispondenza delle mestruazioni); l'iperattivazione dei mastociti (che causa dolore, bruciore, gonfiore e danno funzionale); le aderenze cicatriziali (che fissano gli organi pelvici in posizione rigida o restringono il lume di organi cavi)
 - Il dolore, se non curato, tende a peggiorare sempre di più, per: il viraggio del dolore da nocicettivo a neuropatico; l'aumento dei segnali del dolore che viaggiano verso il cervello; il reclutamento di fibre del dolore normalmente silenti; il dialogo incrociato tra fibre del dolore situate in organi vicini; l'abbassamento della soglia centrale del dolore; le tensioni muscolari
-

Approfondimenti generali

Graziottin A. 2005

Il dolore segreto – Le cause e le terapie del dolore femminile durante i rapporti sessuali

Arnoldo Mondadori Editore, Milano, 2005

Con un linguaggio semplice ed empatico, e insieme con rigore scientifico, il libro guida le lettrici e i lettori alla scoperta dei complessi meccanismi nervosi, immunologici, ormonali, muscolari e infettivi che presiedono all'insorgenza e alla progressione del dolore sessuale. Esamina le diverse patologie che causano il sintomo doloroso, lo sottendono e lo esasperano, ne esplora le implicazioni psicologiche, nella donna e nella coppia. Per ogni causa delinea una nuova prospettiva terapeutica, apre un orizzonte di speranza a chi, forse, aveva smesso di credere di poter guarire.

Approfondimenti specialistici

Anger D.L. Foster W.G. 2008

The link between environmental toxicant exposure and endometriosis

Front Biosci. 2008 Jan 1; 13: 1578-93

Ballweg M.L. 2003a

Big picture of endometriosis helps provide guidance on approach to teens: comparative historical data show endo starting younger, is more severe

J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 16: S21-S26, 2003

Ballweg M.L. 2003b

Tips on treating teens with endometriosis

J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 16: S27-28, 2003

Black A.Y. Jamieson M.A. 2002

Adolescent endometriosis

Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 14: 467-474, 2002

Bohler H.C. Gercel-Taylor C. Lessey B.A. Taylor D.D. 2007

Endometriosis markers: immunologic alterations as diagnostic indicators for endometriosis

Reprod Sci. 2007 Sep; 14 (6): 595-604

Graziottin A. 2004

Il ginecologo e la dispareunia

In Leiblum S.R. Rosen R.C. (a cura di), Principi e pratica di terapia sessuale. Edizione italiana aggiornata a cura di Alessandra Graziottin, CIC Edizioni Internazionali, Roma, 2004, pag. 248-270

Graziottin A. 2007

Effect of premature menopause on sexuality

Women's Health, 2007, 3 (4), 455-474

Graziottin A. 2008a

La percezione del dolore pelvico cronico nella donna: fattori predittivi e implicazioni cliniche

Urologia, vol. 75, n. 2, 2008, p. 67-74

Graziottin A. 2008b

Dyspareunia and vaginismus: review of the literature and treatment

Current Sexual Health Reports, Vol. 5, Issue 1: March 2008, p. 43-50

Graziottin A. 2008c

Mast cells and their role in sexual pain disorders

in: Goldstein A. Pukall C. Goldstein I. (Eds), Female Sexual Pain Disorders: Evaluation and Management, Blackwell Publishing 2009, p. 176-179

Graziottin A. Chiozza M.L. 2004

Vulviti e vestiboliti nell'infanzia e nell'adolescenza

In Piccione E. Dei M. (a cura di), Donna domani, Atti dell'VIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SIGIA), Roma, 27-29 gennaio 2004, CIC Edizioni Internazionali, Roma, 2003, pag. 149-153

Graziottin A. Rovei V. 2007

Sexual pain disorders

in: Owens A.F. Tepper M.S. (Eds), Sexual Health, Praeger, Westport (CT, USA) - London (UK), 2007, p. 287-313

Greco C.D. 2003

Management of Adolescent Chronic Pelvic pain from endometriosis: a pain center perspective
J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 16: S17-S19, 2003

Guo S.W. 2004

The link between exposure to dioxin and endometriosis: a critical reappraisal of primate data
Gynecol Obstet Invest. 2004; 57 (3): 157-73

Kunz G. Herbertz M. Beil D. Huppert P. Leyendecker G. 2007

Adenomyosis as a disorder of the early and late human reproductive period
Reprod Biomed Online. 2007 Dec; 15 (6): 681-5

Parazzini F. Cipriani S. Bianchi S. Gotsch F. Zanconato G. Fedele L. 2007

Risk factors for deep endometriosis: a comparison with pelvic and ovarian endometriosis
Fertil Steril. 2008 Jul; 90 (1): 174-179

Zupi E. (a cura di) 2003

Dolore pelvico: endometriosi

Milano, Sentrix, 2003