

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE MEDICHE GENERALI E SCIENZE DEI SERVIZI

Ciclo XXXII

Settore Concorsuale: 06/H1

Settore Scientifico Disciplinare: MED/40

**TERAPIA RIABILITATIVA DEL PAVIMENTO PELVICO IN DONNE
CON ENDOMETRIOSI PROFONDA INFILTRANTE E DISPAREUNIA:
STUDIO PROSPETTICO RANDOMIZZATO CONTROLLATO**

Presentata da:

Dott.ssa Simona Del Forno

Coordinatore Dottorato:

Prof. Fabio Piscaglia

Supervisore:

Prof. Renato Seracchioli

Esame finale anno 2020

INDICE

INTRODUZIONE	pag. 3
OBIETTIVI DELLO STUDIO	pag. 5
MATERIALI E METODI	pag. 6
RISULTATI	pag. 10
DISCUSSIONE	pag. 16
CONCLUSIONI	pag. 19
BIBLIOGRAFIA	pag. 20
APPENDICE	pag. 25

INTRODUZIONE

L'endometriosi è una patologia infiammatoria benigna, ad andamento cronico, caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale, sia epiteliale che stromale, al di fuori della cavità uterina in cui è normalmente contenuto (1, 2). Colpisce tra il 6 e il 10% delle donne in età fertile ed è associata a dolore pelvico ed infertilità, a causa dell'infiammazione cronica, della formazione di aderenze e della distorsione dell'anatomia della pelvi (3-5). Distinguiamo tre forme di endometriosi: l'endometriosi peritoneale superficiale, le cisti ovariche denominate 'cisti endometrioidiche' o 'endometriomi' e l'endometriosi profonda infiltrante o DIE (Deep Infiltrating Endometriosis) (6). La DIE, definita come la presenza di lesioni che penetrano nel retroperitoneo o all'interno della parete dell'organo coinvolto, può localizzarsi a livello del setto retto – vaginale, dei legamenti utero – sacrali, dei parametri ed interessare organi quali la vescica, gli ureteri ed il retto-sigma (7). La DIE è la forma di endometriosi più severa, in quanto può provocare disfunzioni di tipo urinario, sessuale ed intestinale, si associa ad una sintomatologia dolorosa più intensa e ad una maggior distorsione dell'anatomia della pelvi (3, 8, 9). Tra i sintomi caratteristici di questa patologia (dismenorrea, dolore pelvico cronico, dispareunia, dischezia), la dispareunia, ovvero il dolore durante il rapporto sessuale, è quello che maggiormente può compromettere la qualità di vita non solo della donna ma anche della coppia (10-13). Si possono distinguere due forme di dispareunia: la *dispareunia superficiale*, intesa come dolore presente all'introito vaginale all'inizio del rapporto e la *dispareunia profonda*, ovvero il dolore vaginale e pelvico provocato dalla penetrazione profonda (14). Mentre l'associazione tra l'endometriosi e la dispareunia profonda è già stata analizzata da diversi studi (11, 12, 15, 16), pochi studi hanno indagato la correlazione tra endometriosi e dispareunia superficiale ed il ruolo svolto dai muscoli del pavimento pelvico nella patogenesi del sintomo (17,18). La dispareunia superficiale sembra essere un sintomo frequente nelle donne con sindromi dolorose pelviche, tra cui l'endometriosi (17), ed in particolare nelle donne affette da endometriosi profonda (18).

Il tono dei muscoli del pavimento pelvico può essere valutato, sia a riposo e durante le manovre dinamiche di contrazione e Valsalva, mediante l'utilizzo dell'ecografia transperineale 3D e 4D, ricostruendo l'area dello iato pelvico (19, 20). Tale metodica si è dimostrata valida, ripetibile e non invasiva per lo studio del pavimento pelvico e soprattutto comparabile alla valutazione manuale del tono muscolare (19-22).

Studi precedenti hanno evidenziato, utilizzando l'ecografia transperineale 3D e 4D, un aumentato tono dei muscoli del pavimento pelvico nelle donne con endometriosi profonda rispetto sia alle donne sane, sia alle donne con endometriosi ovarica isolata (23, 24). Il tono muscolare risulta in particolare aumentato nelle donne con endometriosi che presentano dispareunia superficiale (18). La muscolatura del pavimento pelvico sembra svolgere un importante ruolo nella fisiopatologia del dolore pelvico (25), della dispareunia superficiale (18, 26-28) e delle disfunzioni degli organi pelvici (29-33).

Da un'attenta revisione della letteratura è emerso come la fisioterapia del pavimento pelvico rappresenti un valido strumento terapeutico per le disfunzioni del pavimento pelvico, includendo il trattamento di un ampio spettro di condizioni, tra cui sindromi dolorose pelviche, vestibulodinia provocata, vulvodinia, prolasso degli organi pelvici, incontinenza urinaria e fecale, defecazione ostruita e disfunzioni sessuali (34-39). Tuttavia l'efficacia della fisioterapia del pavimento pelvico non è mai stata studiata nelle pazienti affette da endometriosi.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Questo studio prospettico randomizzato controllato si propone di valutare per la prima volta gli effetti della terapia riabilitativa del pavimento pelvico in donne con endometriosi profonda e dispareunia superficiale. Obiettivo primario dello studio è valutare, confrontando donne sottoposte al trattamento (gruppo di studio) con donne sottoposte al normale iter assistenziale (gruppo di controllo), l'efficacia della fisioterapia in termini di modificazioni dell'area dello iato pelvico, acquisita mediante ecografia transperineale 4D, durante manovra di Valsalva. Il confronto tra i due gruppi in termini di modificazioni dell'area dello iato pelvico a riposo e durante contrazione muscolare e la variazione della dispareunia superficiale sono stati considerati come obiettivi secondari.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Il presente studio è uno studio prospettico randomizzato controllato, condotto tra Maggio 2018 ed Ottobre 2019 presso l'Unità Operativa di Ginecologia e Fisiopatologia della Riproduzione Umana dell'Ospedale Sant'Orsola – Malpighi di Bologna, centro di riferimento per la diagnosi ed il trattamento dell'endometriosi.

Sono state arruolate donne di età compresa tra i 18 e i 45 anni, nullipare, sessualmente attive e sintomatiche per dispareunia superficiale, che avessero una diagnosi clinica ed ecografica di endometriosi profonda in accordo con i criteri clinico-strumentali descritti in letteratura dall'International Deep Endometriosis Analysis group (40).

Sono invece state escluse donne con:

- Gravidanza in corso o pregresso parto spontaneo;
- Pregresso intervento chirurgico per DIE;
- Prolasso degli organi pelvici;
- Anomalie congenite o acquisite della pelvi o del pavimento pelvico;
- Anamnesi positiva per altre cause di dolore pelvico cronico.

Per ciascuna paziente sono stati raccolti dati demografici riguardanti: l'età, il BMI, la terapia farmacologica in corso, il tipo e la sede delle lesioni endometriosiche.

Al momento dell'arruolamento, dopo aver fornito le informazioni riguardanti lo studio ed aver acquisito il consenso informato, le donne sono state randomizzate 1:1 mediante un software computerizzato in due gruppi indipendenti: le donne incluse nel 'gruppo di studio' sono state sottoposte a fisioterapia del pavimento pelvico, mentre le pazienti del 'gruppo di controllo' hanno seguito il normale iter assistenziale.

Il protocollo dello studio è stato approvato dal Comitato Etico locale (345/2017/O/Sper) e lo studio è stato registrato su ClinicalTrials.gov (ID NCT03572075).

Le donne sono state sottoposte a due visite: una prima visita al momento dell'arruolamento ed una seconda visita, eseguita dopo un mese dal termine del percorso di fisioterapia del pavimento pelvico nelle donne del gruppo di studio ed a 4 mesi di distanza dalla visita iniziale nelle donne del gruppo di controllo.

Durante ciascuna visita sono state effettuate in sequenza:

- l'anamnesi, con particolare attenzione alla sintomatologia dolorosa delle pazienti
- l'ecografia transperineale 3D e 4D, con acquisizione di immagini sia a riposo che durante l'esecuzione delle manovre dinamiche di contrazione dei muscoli del pavimento pelvico e di rilasciamento muscolare mediante manovra di Valsalva
- l'esame obiettivo ginecologico
- l'ecografia transvaginale e transaddominale per la valutazione delle lesioni endometriosiche

Al termine del trattamento riabilitativo il grado di soddisfazione relativo al trattamento eseguito è stato indagato nelle donne del gruppo di studio mediante una scala da 0 a 4 (0=molto insoddisfatta, 1=insoddisfatta, 2=né soddisfatta né insoddisfatta, 3=soddisfatta, 4=molto soddisfatta).

Sintomatologia

Durante la raccolta anamnestica è stata indagata in particolare la presenza dei seguenti sintomi: dismenorrea, dolore pelvico cronico, dolore all'ovulazione, disuria, dischezia e dispareunia. Quest'ultimo sintomo è stato maggiormente approfondito chiedendo alle pazienti di distinguere il dolore all'introito vaginale (*dispareunia superficiale*) dal dolore alla penetrazione profonda (*dispareunia profonda*), dopo spiegazione della differenza tra i due sintomi (14). L'intensità dei sintomi è stata valutata con l'utilizzo della scala analogica numerica NRS (Numerical Rating Scale), chiedendo alla paziente di quantificare soggettivamente il dolore da un punteggio di 0, che rappresenta l'assenza del dolore, a 10, che corrisponde al massimo dolore che si possa immaginare (41).

Ecografia transperineale

L'ecografia transperineale 3D e 4D è stata effettuata per valutare la morfometria del pavimento pelvico a riposo (studio statico), durante la contrazione muscolare e durante la manovra di Valsalva (studio dinamico), come precedentemente descritto (19, 20). Tale tecnica si è dimostrata valida per lo studio del pavimento pelvico, riproducibile e non invasiva, e soprattutto comparabile alla valutazione manuale del tono muscolare (21, 22). L'ecografia transperineale è stata condotta dal medesimo operatore, previo svuotamento vescicale, con la paziente in posizione litotomica, con le anche flesse e

lievemente addotte, posizionando la sonda a livello delle grandi labbra, avendo cura di non esercitare una pressione eccessiva per evitare di generare dolore ed alterare lo stato di contrazione dei muscoli del pavimento pelvico. Come mostrato nell'**Immagine 1 (Appendice)**, la sonda viene posizionata verticalmente e centralmente al perineo, così da ottenere un'immagine medio-sagittale che permetta di visualizzare, in senso antero – posteriore: la sinfisi pubica (iperecogena); l'uretra e la vescica (anecogene); la vagina e la cervice (ipoecogene); il canale anale, l'angolo ano – rettale, l'ampolla rettale (ipoecogeni) e l'osso sacro (iperecogeno). Sullo schermo da sinistra verso destra si visualizzano in sequenza la sinfisi pubica, il perineo ed il sacro (**Immagine 2 - Appendice**). Tutte le acquisizioni sono state registrate con un ecografo Voluson E6 system (GE Healthcare, Zipf, Austria), utilizzando una sonda convex di frequenza RAB 8-4 MHz ed impostando un'alta qualità dell'immagine e un ampio angolo di acquisizione di 85°. Le acquisizioni sono state eseguite prima in condizione di riposo mediante software 3D, allo scopo di valutare la morfometria statica dei muscoli del pavimento. Successivamente sono state registrate acquisizioni con la modalità 4D che consente, grazie a scansioni real – time, di ottenere diversi volumi in successione temporale (19). In particolare è stato chiesto alle pazienti di eseguire una contrazione dei muscoli del pavimento pelvico, ovvero di contrarre la muscolatura come per trattenere qualcosa in vagina, e poi di eseguire una manovra di Valsalva, ovvero una espirazione forzata a glottide chiusa, che richiede la contrazione del diaframma toracico e della muscolatura addominale. È stato precisato alle pazienti di non preoccuparsi di eventuali perdite di urine o di feci o flatulenze durante la manovra di Valsalva, per evitare che questo potesse inficiare la corretta esecuzione della manovra. Tutte le scansioni eseguite sono poi state esaminate successivamente tramite l'utilizzo di un software dedicato (4D View 14.4; GE Healthcare) da un operatore diverso non informato dei dati clinico-strumentali delle donne. Il parametro analizzato nelle acquisizioni 3D sul piano assiale è stato l'area dell'elevatore dell'ano (Levator Hiatus Area – LHA), delimitata anteriormente dalla sinfisi pubica, posteriormente dal muscolo pubo – rettale e lateralmente dal ramo inferiore del pube (**Immagine 3 - Appendice**) (19, 42). La LHA è stata inoltre analizzata nelle acquisizioni dinamiche 4D, sempre sul piano assiale, nei momenti di massima contrazione (**Immagine 4 - Appendice**) e di massimo rilasciamento durante manovra di Valsalva (**Immagine 5 - Appendice**).

Terapia riabilitativa del pavimento pelvico

Le pazienti del gruppo di studio sono state sottoposte a 5 sedute individuali di terapia riabilitativa del pavimento pelvico, della durata di 30 minuti ciascuna, rispettivamente dopo 1, 3, 5, 8, e 11 settimane dalla prima visita, con l'aiuto di una fisioterapista esperta di disturbi del pavimento pelvico.

Durante la prima seduta sono state mostrate le tavole anatomiche del pavimento pelvico, e sono state fornite spiegazioni riguardo l'anatomia e la fisiologia del pavimento pelvico. Inoltre, sono stati insegnati esercizi di contrazione e rilassamento del perineo, associati all'utilizzo della respirazione diaframmatica (38), che sono stati ripetuti durante tutte le sedute successive. In ognuna delle cinque sedute è stata inoltre eseguita da parte della fisioterapista la manipolazione dei muscoli del pavimento pelvico mediante massaggio intravaginale miofasciale secondo Thiele. Tale massaggio, che si è dimostrato efficace nel trattamento del dolore in donne con dolore pelvico cronico e/o dispareunia ed associato ipertono del pavimento pelvico, consiste nell'eseguire un massaggio dall'origine all'inserzione del muscolo con una pressione di intensità tollerabile da parte della paziente per circa 5 minuti (27, 28).

Analisi statistica

Le caratteristiche al baseline e gli esiti dei due bracci di trattamento sono stati confrontati con il test di Wilcoxon-Mann-Whitney o il test esatto di Fisher. Il livello di significatività è stato posto al 5%. Tutte le analisi sono state svolte con il software Stata 15 (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC).

Per quanto riguarda il calcolo della numerosità campionaria, non esistono dati di letteratura riferibili alla fisioterapia del pavimento pelvico nelle donne con endometriosi profonda infiltrante. Il calcolo della numerosità minima campionaria per individuare una differenza significativa tra casi e controlli nell'incremento dell'LHA alla manovra di Valsalva si è basato quindi su considerazioni di natura clinica. Ci aspettiamo che alla valutazione post-fisioterapia l'incremento dell'LHA nelle donne sottoposte al trattamento sia pari a 1 ± 1 cm², e che questo valore risulti inalterato nei controlli (0 ± 1 cm²). Ipotizzando che il valore basale dell'LHA sia 14.5 cm² (23), un incremento assoluto di 1 cm² equivale a un incremento percentuale del 6.9%. Con un'allocazione

1:1 nei due bracci di trattamento, la numerosità minima richiesta per rispondere all'obiettivo primario dello studio è pari a 34 donne (17 casi e 17 controlli).

RISULTATI

Delle 45 donne con dispareunia superficiale e diagnosi clinico-strumentale di endometriosi profonda, 14 sono state escluse in base ai criteri di esclusione: 7 erano state precedentemente sottoposte a un intervento di chirurgia per endometriosi profonda, 4 avevano uno o più pregressi parti spontanei in anamnesi e 3 presentavano altre patologie causa di dolore pelvico cronico (cistite interstiziale in 1 caso, sindrome dell'intestino irritabile in 2 casi). Sono state quindi incluse nello studio 31 pazienti, randomizzate in due gruppi: 17 sono state assegnate al 'gruppo di studio' e quindi sottoposte a terapia riabilitativa del pavimento pelvico, mentre 14 sono state assegnate al 'gruppo di controllo' e hanno quindi seguito il normale iter assistenziale. Nel gruppo di controllo 4 donne non si sono presentate alla seconda visita, pertanto 27 donne hanno infine completato lo studio. Le caratteristiche demografiche e cliniche del campione al baseline, che risultavano comparabili tra i due gruppi, sono presentate in **Tabella 1**.

Tabella 1. Caratteristiche al baseline del campione, nel complesso e per braccio di trattamento (gruppo di controllo versus gruppo di studio)

<i>Caratteristiche</i>	<i>Tutte (n = 27)</i>	<i>Gruppo di controllo (n = 10)</i>	<i>Gruppo di studio (n = 17)</i>	<i>P</i>
Età (anni), media \pm DS	33.4 \pm 6.9	34.8 \pm 5.6	32.5 \pm 7.6	0.465
IMC (kg/m ²), media \pm DS	21.5 \pm 3.3	20.5 \pm 2.8	22.1 \pm 3.5	0.289
Adenomiosi, n (%)	16 (59)	5 (50)	11 (65)	0.687
Cisti ovarica, n (%)				0.626
No	15 (56)	7 (70)	8 (47)	
Monolaterale*	9 (33)	2 (20)	7 (41)	
Bilaterale	3 (11)	1 (10)	2 (12)	
Nodulo anteriore, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Localizzazione del nodulo posteriore, n (%)				
LUS sinistro	14 (52)	7 (70)	7 (41)	0.263
LUS destro	6 (22)	1 (10)	5 (29)	0.363
Retto	8 (30)	3 (30)	5 (29)	>0.99
SRV	4 (15)	1 (10)	3 (18)	>0.99
Vagina	1 (4)	0 (0)	1 (6)	>0.99
Terapia farmacologica, n (%)				0.377
Nessuna	10 (37)	4 (40)	6 (35)	
Estroprogestinico	7 (26)	1 (10)	6 (35)	
Progestinico	10 (37)	5 (50)	5 (29)	

* Di cui 5 a destra e 4 a sinistra. DS, deviazione standard; IMC, indice di massa corporea; LUS, legamento utero-sacrale; SRV, setto retto-vaginale.

Delle 27 pazienti, 10 non assumevano nessuna terapia farmacologica, 7 assumevano terapia estroprogestinica e 10 terapia progestinica. La terapia farmacologica non è stata modificata durante la durata dello studio. Per quanto concerne, invece, le localizzazioni di endometriosi, tutte le donne presentavano DIE del comparto posteriore (retto, setto rettovaginale, vagina, legamenti uterosacrali), 16 presentavano adenomiosi e 12 cisti ovariche endometrioidiche.

La sintomatologia delle pazienti osservata all'inizio dello studio, nel complesso e per braccio di trattamento, è presentata in **Tabella 2**.

Tabella 2. Sintomatologia e LHA al baseline del campione, nel complesso e per braccio di trattamento (gruppo di controllo 'controlli' versus gruppo di studio 'casi')

<i>Caratteristiche</i>	<i>Tutte (n = 27)</i>	<i>Controlli (n = 10)</i>	<i>Casi (n = 17)</i>	<i>P</i>
Dispareunia superficiale (NRS), mediana [IQR]	8 [6-10]	8 [5-10]	8 [6-10]	0.818
Dispareunia profonda (NRS), mediana [IQR]	7 [4-8]	6.5 [6-7]	7 [4-9]	0.558
Dismenorrea, mediana [IQR]	3 [0-7]	1.5 [0-6]	4 [0-8]	0.384
Dolore pelvico cronico, mediana [IQR]	0 [0-6]	0 [0-0]	5 [0-6]	0.061
Dolore durante l'ovulazione, mediana [IQR]	0 [0-4]	0 [0-0]	0 [0-5]	0.134
Disuria, mediana [IQR]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0.269
Dischezia, mediana [IQR]	0 [0-4]	0 [0-0]	0 [0-6]	0.436
LHA a riposo (cm ²), media ± DS	12.1 ± 2.7	14.0 ± 2.5	10.9 ± 2.2	0.004
LHA in contrazione (cm ²), media ± DS	10.4 ± 3.2	12.1 ± 3.6	9.4 ± 2.6	0.039
LHA alla manovra di Valsalva (cm ²), media ± DS	13.0 ± 3.2	14.9 ± 3.1	11.9 ± 2.7	0.014

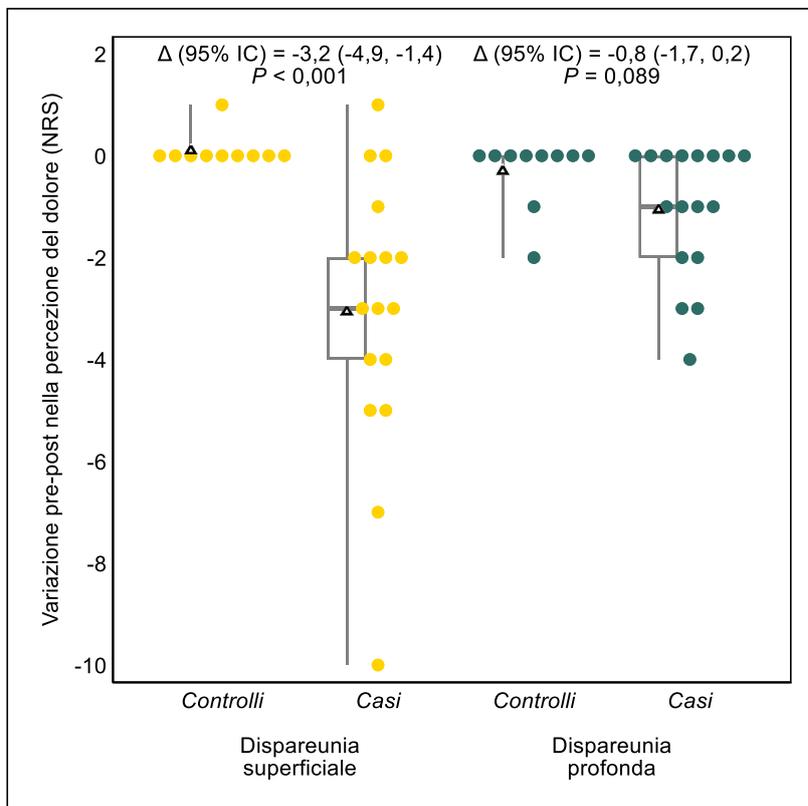
NRS, numeric rating scale; *IQR*, range interquartile; deviazione standard; *LHA*, levator hiatus area, area dell'elevatore dello iato pelvico.

Tutte le pazienti presentavano dispareunia superficiale, mentre 21/27 (77.8%) presentavano anche dispareunia profonda. Non si evidenziavano differenze tra i gruppi per quanto riguarda l'intensità dei sintomi, mentre l'LHA risultava significativamente inferiore nei casi rispetto ai controlli. Pertanto la variazione dell'LHA alla seconda visita è stata calcolata non in termini di differenza assoluta, ma in termini di differenza percentuale, una misura relativa che corregge per i diversi valori iniziali del parametro:

$$\frac{LHA_{post} - LHA_{pre}}{LHA_{pre}} \times 100$$

In **Figura 1** viene illustrata la variazione assoluta dell'intensità della dispareunia (NRS) alla seconda visita. Le differenze tra casi e controlli non sono significative per quanto concerne la dispareunia profonda ($P = 0.089$), mentre sono significative per quanto riguarda la dispareunia superficiale ($P < 0.001$). In particolare, i sintomi sono sostanzialmente inalterati nei controlli (Δ medio = 0.1 ± 0.3), mentre si osserva una netta riduzione tra i casi (Δ medio = -3.1 ± 2.7), per una differenza media tra i due gruppi pari a -3.2 punti (95% IC = $-4.9, -1.4$).

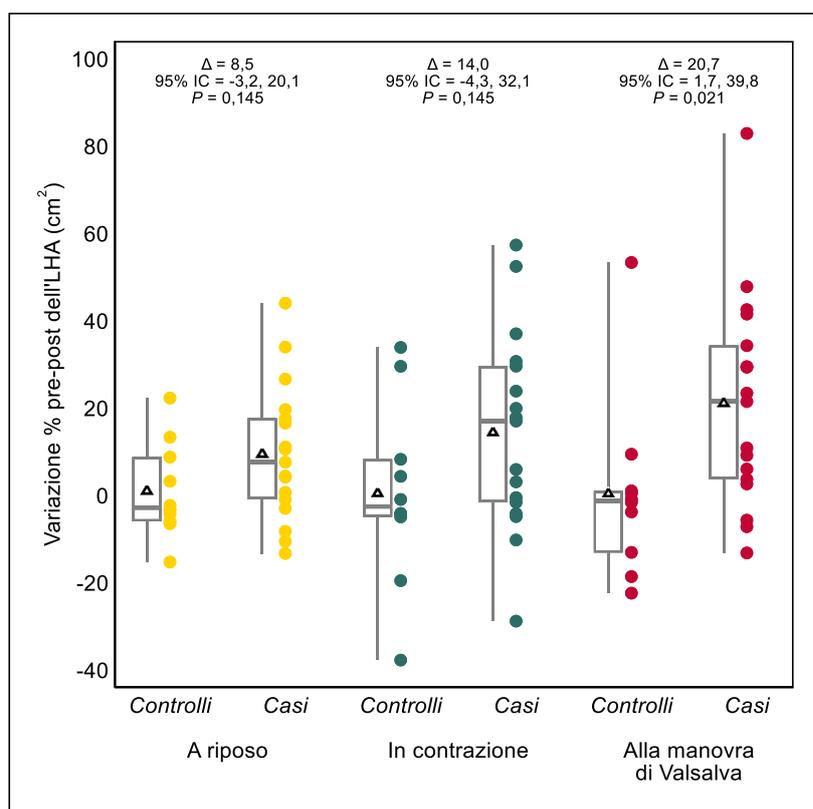
Figura 1. Diagrammi a scatola ed a punti della variazione pre-post nell'intensità della dispareunia superficiale e profonda (NRS), per braccio di trattamento (gruppo di controllo 'controlli' versus gruppo di studio 'casi')



Note: la scatola rappresenta l'IQR; la barra all'interno della scatola e il triangolo rappresentano la mediana e la media, rispettivamente; i baffi rappresentano il campo di variazione (range); i punti rappresentano i valori individuali osservati nel campione.

In **Figura 2** sono illustrati i risultati relativi all'LHA. Non emergono differenze significative per quanto riguarda la variazione del parametro registrato a riposo ed in contrazione. Al contrario, l'LHA alla manovra di Valsalva ha un incremento percentuale significativamente più marcato nei casi ($\Delta\%$ medio = 21.1 ± 24.4) rispetto ai controlli ($\Delta\%$ medio = 0.4 ± 21.0), con una differenza complessiva tra i due gruppi pari al 20.7% (95% CI 1.7%, 39.8%).

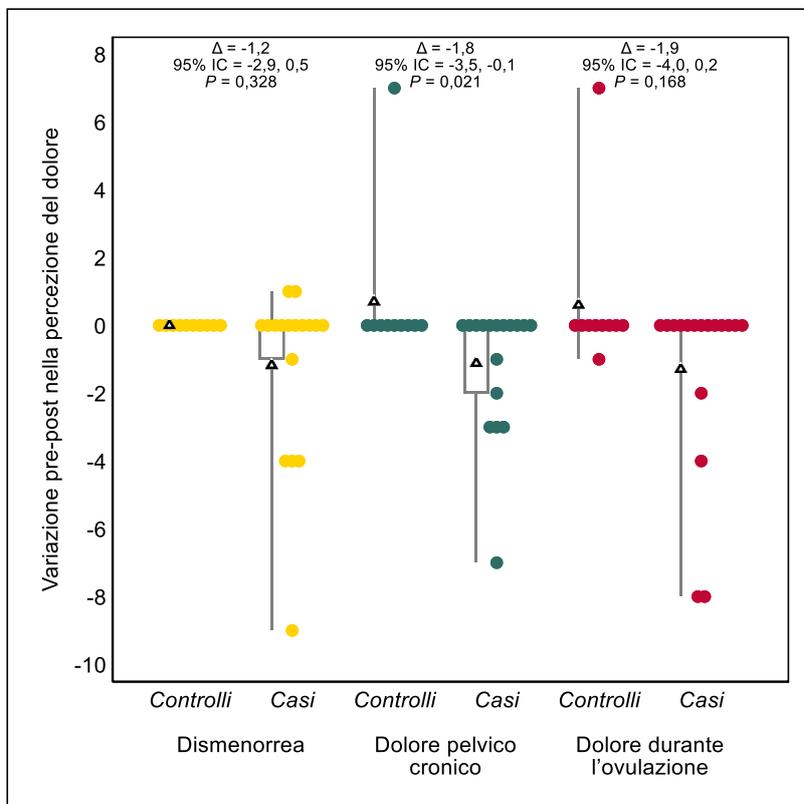
Figura 2. Diagrammi a scatola e a punti della variazione percentuale pre-post nell'LHA a riposo, in contrazione e alla manovra di Valsalva, per braccio di trattamento (gruppo di controllo 'controlli' versus gruppo di studio 'casi')



Note: la scatola rappresenta l'IQR; la barra all'interno della scatola e il triangolo rappresentano la mediana e la media, rispettivamente; i baffi rappresentano il campo di variazione (*range*); i punti rappresentano i valori individuali osservati nel campione.

In **Figura 3** viene illustrata la variazione assoluta dell'intensità della dismenorrea, del dolore pelvico cronico e del dolore durante l'ovulazione. Le differenze tra casi e controlli sono significative per quanto riguarda il dolore pelvico cronico ($P = 0.021$). In particolare, il dolore è sostanzialmente inalterato nei controlli (Δ medio = 0.7 ± 2.2), mentre si riduce tra i casi (Δ medio = -1.1 ± 1.9), per una differenza media tra i due gruppi pari a -1.8 (95% IC $-3.5, -0.1$).

Figura 3. Diagrammi a scatola e a punti della variazione pre-post nell'intensità percepita della dismenorrea, del dolore pelvico cronico e del dolore durante l'ovulazione, per braccio di trattamento (gruppo di controllo 'controlli' versus gruppo di studio 'casi')



Non sono state riscontrate differenze tra i due gruppi per la quanto riguarda la riduzione di disuria ($\Delta = -0.4$; 95% IC = $-1.3, 0.6$) e dischezia ($\Delta = -0.0$; 95% IC = $-0.6, 0.6$).

Durante la seconda visita delle 17 donne sottoposte a fisioterapia, 13 (76%) si sono dichiarate molto soddisfatte e 4 (24%) si sono dichiarate soddisfatte del trattamento eseguito.

DISCUSSIONE

Questo studio randomizzato controllato valuta gli effetti clinici ed ecografici della terapia riabilitativa del pavimento pelvico in donne con endometriosi profonda e dispareunia superficiale. Dall'analisi dei nostri dati, la terapia riabilitativa del pavimento pelvico sembra essere efficace nel migliorare la capacità di rilasciamento muscolare, valutata mediante l'utilizzo dell'ecografia transperinale 4D, la dispareunia superficiale ed il dolore pelvico cronico.

Il nostro studio è di carattere esplorativo in quanto è il primo in letteratura a valutare l'efficacia della terapia riabilitativa del pavimento pelvico nelle donne con endometriosi.

Per quanto riguarda la morfometria del pavimento pelvico, valutata con l'ecografia transperineale 3D e 4D, abbiamo osservato dopo la fisioterapia un incremento percentuale significativamente più marcato dell'area dello iato pelvico nei casi rispetto ai controlli durante manovra di Valsalva, con una differenza complessiva tra i due gruppi pari al 20.7%. Tale risultato suggerisce un notevole miglioramento nella capacità di rilasciamento della muscolatura del pavimento pelvico nelle donne sottoposte a fisioterapia e conferma l'ipotesi iniziale dello studio.

I vantaggi principali che ha fornito l'utilizzo dell'ecografia transperineale 3D e 4D per la valutazione del tono muscolare sono stati la rilevazione di un parametro oggettivo (LHA) e la non invasività della tecnica rispetto alla valutazione manuale, che avrebbe potuto invece essere alterata dalla reazione algica delle pazienti, trattandosi di donne che soffrono di dolore pelvico cronico (18, 42).

Nel gruppo di studio abbiamo osservato inoltre una netta riduzione della dispareunia superficiale (Δ medio = -3.1 ± 2.7) dopo la fisioterapia rispetto al gruppo di controllo, in cui il sintomo è invece rimasto sostanzialmente invariato. Tale risultato suggerisce, in accordo con studi precedenti (18, 27), che la dispareunia superficiale sia strettamente correlata al corretto funzionamento e rilasciamento della muscolatura del pavimento pelvico e necessita di un trattamento riabilitativo dedicato. La dispareunia è un sintomo che colpisce tra il 32 e il 70% delle donne con endometriosi e rappresenta uno degli aspetti più delicati della patologia endometriosica (43,44). La forma di dolore associata ai rapporti sessuali tipicamente descritta nelle donne con DIE è la dispareunia profonda e la maggior parte degli studi considera il dolore ai rapporti sessuali semplicemente come dispareunia, senza discriminare tra dispareunia superficiale e profonda. Da recenti studi è emerso tuttavia come la dispareunia superficiale sia un sintomo frequente nelle donne con

endometriosi, in particolare nelle donne con DIE, sia come sintomo isolato che come sintomo associato alla dispareunia profonda (17,18). Inoltre, il tono muscolare sembra in particolare aumentato nelle donne che presentano dispareunia superficiale (18). Partendo da tali premesse, abbiamo ipotizzato la possibilità di miglioramento della capacità di rilasciamento muscolare e del sintomo ‘dispareunia superficiale’ mediante un approccio riabilitativo dedicato, che si concentrasse sulla muscolatura del pavimento pelvico. Il mancato miglioramento della dispareunia profonda nel presente studio conferma invece come tale sintomo correli maggiormente con la presenza della lesione endometriosa stessa, ed in particolare con la pressione meccanica o la trazione esercitata sul rigido tessuto fibrotico endometrioso durante il rapporto sessuale (18).

Per quanto riguarda la variazione negli altri sintomi correlati all’endometriosi, abbiamo osservato nel gruppo di studio una significativa riduzione del dolore pelvico cronico (Δ medio = -1.1 ± 1.9) rispetto ai controlli ($P = 0.021$), in accordo con altri studi che hanno valutato gli effetti di vari trattamenti fisioterapici in donne con sindromi dolorose pelviche (34-39, 27, 28). Nel presente studio abbiamo utilizzato in particolare la tecnica del massaggio perineale secondo Thiele, che si è dimostrata efficace in studi precedenti nel trattamento del dolore in donne con dolore pelvico cronico e/o dispareunia ed associato ipertono del pavimento pelvico (27, 28). E’ arduo spiegare se l’ipertono muscolare sia una delle cause oppure il risultato del dolore pelvico cronico associato alla DIE. Probabili meccanismi alla base dell’ipertono del pavimento pelvico nelle donne con endometriosi includono anomalie di rilassamento e coordinazione del pavimento pelvico e meccanismi di sensibilizzazione centrale e periferica al dolore con abbassamento delle soglie nocicettive (25, 45). Tuttavia, la disfunzione ipertonica del pavimento pelvico, sia che costituisca il sintomo primario generatore o soltanto una delle componenti della sindrome dolorosa pelvica che colpisce le pazienti, rappresenta spesso il fattore perpetuante che sostiene la progressione della disfunzione stessa e la cronicità del dolore (46, 47). Da tale punto di vista, l’identificazione ed il trattamento del disturbo ipertonico del pavimento pelvico potrebbero contribuire ad interrompere questo circolo vizioso, migliorando la sindrome dolorosa e le alterazioni disfunzionali associate alla DIE.

Tutte le donne sottoposte a terapia riabilitativa si sono dichiarate molto soddisfatte o soddisfatte del trattamento eseguito e l’aderenza al trattamento è stata totale. Tale risultato è incoraggiante in quanto pone delle buone basi per l’eventuale introduzione della terapia riabilitativa come opzione di trattamento per le donne con endometriosi,

ipertono del pavimento pelvico e dispareunia superficiale, nell'ottica di un trattamento 'tailored', ovvero ritagliato sulle esigenze della donna.

I punti di forza principali di questo studio includono la randomizzazione delle pazienti, la presenza di un gruppo di controllo e l'utilizzo di una tecnica riproducibile e non invasiva per lo studio del tono del pavimento pelvico come l'ecografia transperineale. Inoltre, lo stesso operatore ha eseguito l'ecografia in tutte le pazienti e la stessa fisioterapista ha seguito le pazienti durante tutte le sedute. Un altro punto di forza dello studio è rappresentato dall'analisi in cieco dei volumi ecografici da parte di un operatore diverso che non era a conoscenza dei dati clinici delle pazienti.

I risultati del presente studio, che è tuttora in corso, sono tuttavia preliminari, in quanto mancano ancora 7 donne nel gruppo di controllo per completare l'arruolamento sulla base della numerosità minima campionaria richiesta. Sono comunque risultati significativi ed incoraggianti perché il delta osservato nella variazione dell'area dello iato pelvico (+20.7) è nettamente superiore a quello che ci aspettavamo di trovare (+6.9), quindi i risultati che prevediamo di avere dalla casistica completa (n = 34) dovrebbero confermare queste prime evidenze. La natura esplorativa dello studio rende inoltre necessari ulteriori studi per valutare la riproducibilità della tecnica di trattamento utilizzata e per confermare i risultati ottenuti. Altre limitazioni sono rappresentate dall'assenza di un follow-up a lungo termine per valutare il mantenimento nel tempo dei risultati ottenuti e dall'assenza di valori di riferimento dell'LHA per definire la presenza di ipertono.

CONCLUSIONI

Dai risultati del presente studio la fisioterapia del pavimento pelvico si è dimostrata efficace nel migliorare la capacità di rilassamento della muscolatura del pavimento pelvico, la dispareunia superficiale ed il dolore pelvico cronico nelle donne affette da endometriosi profonda (DIE). L'ecografia transperineale 3D/4D si conferma una tecnica valida e non invasiva per valutare il tono muscolare nelle donne con endometriosi, utile nella pratica clinica per identificare le donne con ipertono del pavimento pelvico che possono beneficiare del trattamento riabilitativo.

Nella prospettiva di un approccio terapeutico integrato e 'tailored', ovvero ritagliato sulla base delle esigenze della paziente, la fisioterapia del pavimento pelvico potrebbe essere considerata una valida opzione terapeutica, non invasiva e ben tollerata, per le donne con DIE, in particolare per le donne affette da dispareunia superficiale, da associare ai trattamenti convenzionali.

Implicazioni cliniche future dei risultati del nostro studio includono, come conseguenza del miglioramento della capacità di rilasciamento muscolare e del dolore, il potenziale miglioramento della qualità di vita sessuale della paziente e della vita di coppia, aspetti che risultano spesso compromessi nella donna affetta da endometriosi.

BIBLIOGRAFIA

1. Clement P B. The pathology of endometriosis: a survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. *Adv. Anat. Pathol* 2007. 14, 241–60.
2. Giudice L C. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010. 24;362: 2389-98.
3. Cornillie F J, Oosterlynck D, Lauweryns J M, Koninckx P R. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil. Steril* 1990. 53, 978–83.
4. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Vacher-Lavenu MC, Vieira M, Hasan W, Bricou A. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum. Reprod* 2006. 21:1839-45.
5. Seracchioli, R. Poggioli G, Pierangeli F, Manuzzi L, Gualerzi B, Savelli L, Remorgida V, Mabrouk M, Venturoli S. Surgical outcome and long-term follow up after laparoscopic rectosigmoid resection in women with deep infiltrating endometriosis. *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol* 2007. 114, 889–895.
6. Nisolle M and Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil. Steril* 1997. 68, 585–596.
7. Koninckx P R, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril* 2012. 8, 564–571.
8. Koninckx P R, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie F J. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991. 55, 759–765.
9. Chapron C, Dubuisson J B, Chopin N, Foulot H, Jacob S, Vieira M, Barakat H, Fauconnier A. Deep pelvic endometriosis: management and proposal for a "surgical classification" *Gynecol Obstet Fertil* 2003. 31:197-206.
10. Marinho M C P, Magalhaes T F, Fernandes L F C, Augusto K L, Brilhante A V M, Bezerra L R P S. Quality of life in women with endometriosis: An integrative review. *Journal of Women's Health* 2017. 27, 399–408.
11. Shum L K, Bedaiwy M A, Allaire C, Williams C, Noga H, Albert A, Lisonkova S,

- Yong P. Deep Dyspareunia and Sexual Quality of Life in Women With Endometriosis. *Sex Med* 2018. 6, 224–233.
12. Montanari G, Di Donato N, Benfenati A, Giovanardi G, Zannoni L, Vicenzi C, Solfrini S, Mignemi G, Villa G, Mabrouk M, Schioppa C, Venturoli S, Seracchioli R. Women with deep infiltrating endometriosis: sexual satisfaction, desire, orgasm, and pelvic problem interference with sex. *J Sex Med* 2013. 10, 1559–66.
 13. Barbara G, Facchin F, Buggio L, Somigliana E, Berlanda N, Kustermann A, Vercellini P. What Is Known and Unknown About the Association Between Endometriosis and Sexual Functioning: A Systematic Review of the Literature. *Reprod Sci* 2017. 24, 1566–1576.
 14. Rogers R G, Pauls R N, Thakar R, Morin M, Kuhn A, Petri E, Fatton B, Whitmore K, Kinsberg S, Lee J. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for the assessment of sexual health of women with pelvic floor dysfunction. *Neurourology and Urodynamics* 2018. 37, 1220-1240.
 15. Ferrero S, Esposito F, Abbamonte LH, Anserini P, Remorgida V, Ragni N. Quality of sex life in women with endometriosis and deep dyspareunia. *Fertil Steril* 2005. 83, 573–9.
 16. Ferrero S, Abbamonte L H, Giordano M, Ragni N, Remorgida V. Deep dyspareunia and sex life after laparoscopic excision of endometriosis. *Hum Reprod* 2007. 22, 1142–8.
 17. Yong P J, Sadownik L, Brotto L A. Concurrent deep-superficial dyspareunia: prevalence, associations, and outcomes in a multidisciplinary vulvodinia program. *J Sex Med* 2015. 12, 219–27.
 18. Mabrouk M, Del Forno S, Spezzano A, Raimondo D, Arena A, Zanello M, Leonardi D, Paradisi R, Seracchioli R. Painful Love: Superficial Dyspareunia and Three Dimensional Transperineal Ultrasound Evaluation of Pelvic Floor Muscle in Women with Endometriosis. *J Sex Marital Ther* 2019 Oct 15:1-10.
 19. Dietz H P. Pelvic Floor Ultrasound: A Review. *Clin Obstet. Gynecol* 2017. 60, 58–81.
 20. Youssef A, Montaguti E, Sanlorenzo O, Cariello L, Awad EE, Pacella G, Ghi T, Pilu G, Rizzo N. A new simple technique for 3-dimensional sonographic assessment of the pelvic floor muscles. *J Ultrasound Med* 2015. 34, 65–72.
 21. Youssef A, Montaguti E, Sanlorenzo O, Cariello L, Salsi G, Morganelli G,

- Azzarone C, Pilu G, Rizzo N. Reliability of new three-dimensional ultrasound technique for pelvic hiatal area measurement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016. 47, 629–635.
22. Van Delft K, Thakar R, Sultan A H. Pelvic floor muscle contractility: Digital assessment vs transperineal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015. 45, 217–222.
 23. Raimondo D, Youssef A, Mabrouk M, Del Forno S, Martelli V, Pilu G, Rizzo N, Zannoni L, Paradisi R, Seracchioli R. Pelvic floor muscle dysfunction on 3D/4D transperineal ultrasound in patients with deep infiltrating endometriosis: a pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017. 50:527-532.
 24. Mabrouk M, Raimondo D, Del Forno S, Baruffini F, Arena A, Benfenati A, Youssef A, Martelli V, Seracchioli R. Pelvic floor muscle assessment on three- and four-dimensional transperineal ultrasound in women with ovarian endometriosis with or without retroperitoneal infiltration: a step towards complete functional assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. 52:265-268.
 25. Stratton P, Khachikyan I, Sinaii N, Ortiz R, Shah J. Association of chronic pelvic pain and endometriosis with signs of sensitization and myofascial pain. *Obstet Gynecol* 2015. 125:719-28
 26. Yong P J, Mui J, Allaire C, Williams C. Pelvic Floor Tenderness in the Etiology of Superficial Dyspareunia. *J Obstet. Gynaecol Canada* 2014. 36, 1002–1009.
 27. Silva A P, Montenegro M L, Gurian M B, Mitidieri A M, Lara L A, Poli-Neto O B, Rosa e Silva J C. Perineal Massage Improves the Dyspareunia Caused by Tenderness of the Pelvic Floor Muscles. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2017. 39:26-30.
 28. Montenegro M L, Mateus-Vasconcelos E C, Candido dos Reis F J, Rosa e Silva J C, Nogueira AA, Poli Neto OB. Thiele massage as a therapeutic option for women with chronic pelvic pain caused by tenderness of pelvic floor muscles. *J Eval Clin Pract* 2010. 16: 981–982.
 29. Spagnolo E, Zannoni L, Raimondo D, Ferrini G, Mabrouk M, Benfenati A, Villa G, Bertoldo V, Seracchioli R. Urodynamic evaluation and anorectal manometry pre- and post-operative bowel shaving surgical procedure for posterior deep infiltrating endometriosis: a pilot study. *J Minim Invasive Gynecol* 2014. 21:1080-5.
 30. Stuge B, Sætre K, Brækken IH. The association between pelvic floor muscle function and pelvic girdle pain-a matched case control 3D ultrasound study. *Man Ther* 2012. 17:150-6.

31. Kuo TL, Ng LG, Chapple CR. Pelvic floor spasm as a cause of voiding dysfunction. *Curr Opin Urol* 2011.; 25:311-6.
32. Peters KM, Carrico DJ, Kalinowski SE, Ibrahim IA, Diokno AC. Prevalence of pelvic floor dysfunction in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2007. 70:16–8.
33. Mabrouk M, Raimondo D, Parisotto M, Del Forno S, Arena A, Seracchioli R. Pelvic floor dysfunction at transperineal ultrasound and voiding alteration in women with posterior deep endometriosis. *Int Urogynecol J* 2019. 30:1527-1532.
34. Arnouk A, De E, Rehfuss A, Cappadocia C, Dickson S, Lian F. Physical, Complementary, and Alternative Medicine in the Treatment of Pelvic Floor Disorders. *Curr Uro Rep* 2017. 18, 47.
35. Bradley M H, Rawlins A, Brinker C A. Physical Therapy Treatment of Pelvic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2017. 28, 589–601.
36. Klotz S G R, Schön M, Ketels G, Löwe B, Brünahl C A. Physiotherapy management of patients with chronic pelvic pain (CPP): A systematic review. *Physiother Theory Pract* 2019. 35, 516–532.
37. Morin M, Carroll M S, Bergeron S. Systematic Review of the Effectiveness of Physical Therapy Modalities in Women With Provoked Vestibulodynia. *Sex Med Rev* 2017. 5, 295–322.
38. Stein A, Sauder S K, Reale J. The Role of Physical Therapy in Sexual Health in Men and Women: Evaluation and Treatment. *Sex Med Rev* 2019. 7, 46–56.
39. Wallace S L, Miller L D, Mishra K. Pelvic floor physical therapy in the treatment of pelvic floor dysfunction in women. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2019 Oct 11[Epub ahead of print]
40. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone F P, Van Schoubroeck D, Exacoustos C, Installé A J, Martins WP, Abrao MS, Hudelist G, Bazot M, Alcazar J L, Gonçalves M O, Pascual M A, Ajossa S, Savelli L, Dunham R, Reid S, Menakaya U, Bourne T, Ferrero S, Leon M, Bignardi T, Holland T, Jurkovic D, Benacerraf B, Osuga Y, Somigliana E, Timmerman D. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016. 48:318-32.
41. Bourdel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? *Hum Reprod Update*

2015. 21:136-52.

42. Morin M, Bergeron S, Khalifé S, Mayrand MH, Binik YM. Morphometry of the pelvic floor muscles in women with and without provoked vestibulodynia using 4D ultrasound. *J Sex Med* 2014. 11:776-85.
43. De Graaff A A, Van Lankveld J, Smits L J, Van Beek J J, Dunselman G A J. Dyspareunia and depressive symptoms are associated with impaired sexual functioning in women with endometriosis, whereas sexual functioning in their male partners is not affected. *Hum Reprod* 2016. 31, 2577–2586.
44. Pluchino N, Wenger J M, Petignat P, Tal R, Bolmont M, Taylor H S, Bianchi-Demicheli F. Sexual function in endometriosis patients and their partners: effect of the disease and consequences of treatment. *Hum Reprod Update* 2016. 22, 762–774.
45. Yong P J. Deep dyspareunia in endometriosis: A proposed framework based on pain mechanisms and genito-pelvic pain penetration disorder. *Sex Med Rev* 2017. 5, 495–507.
46. Butrick CW. Pelvic floor hypertonic disorders: identification and management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009. 36:707-722.
47. Butrick CW. Pathophysiology of pelvic floor hypertonic disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009. 36:699–705.

APPENDICE



Immagine 1. Posizionamento della sonda sul perineo in senso medio-sagittale per l'esecuzione dell'ecografia transperineale

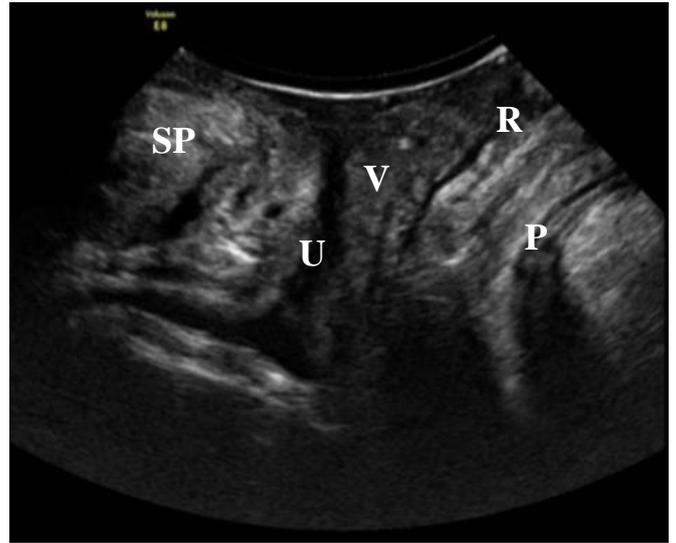


Immagine 2. Immagine ecografica transperineale bidimensionale. Strutture che si visualizzano con scansione sul piano mediosagittale: SP: Sinfisi Pubica; U: Uretra; V: Vagina; R: Retto; PR: Muscolo pubo-rettale

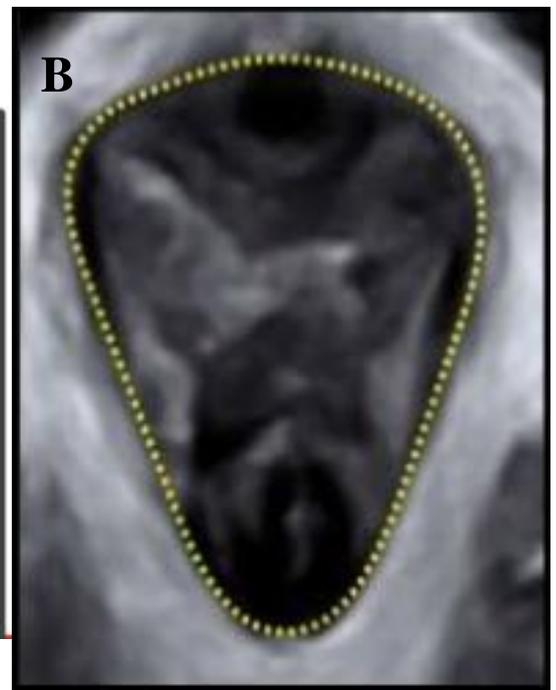
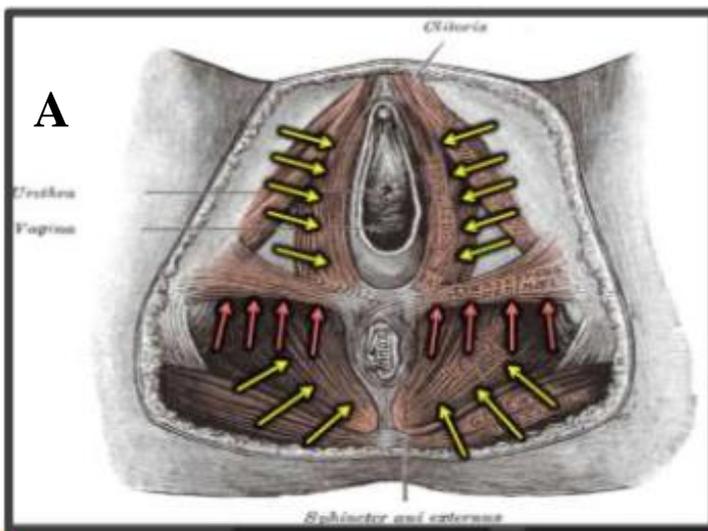


Immagine 3. Rappresentazione schematica dell'anatomia del pavimento pelvico (A) e ricostruzione mediante ecografia transperineale dell'area dello iato pelvico o Levator Hiatus Area, LHA (B) mediante software 3D.

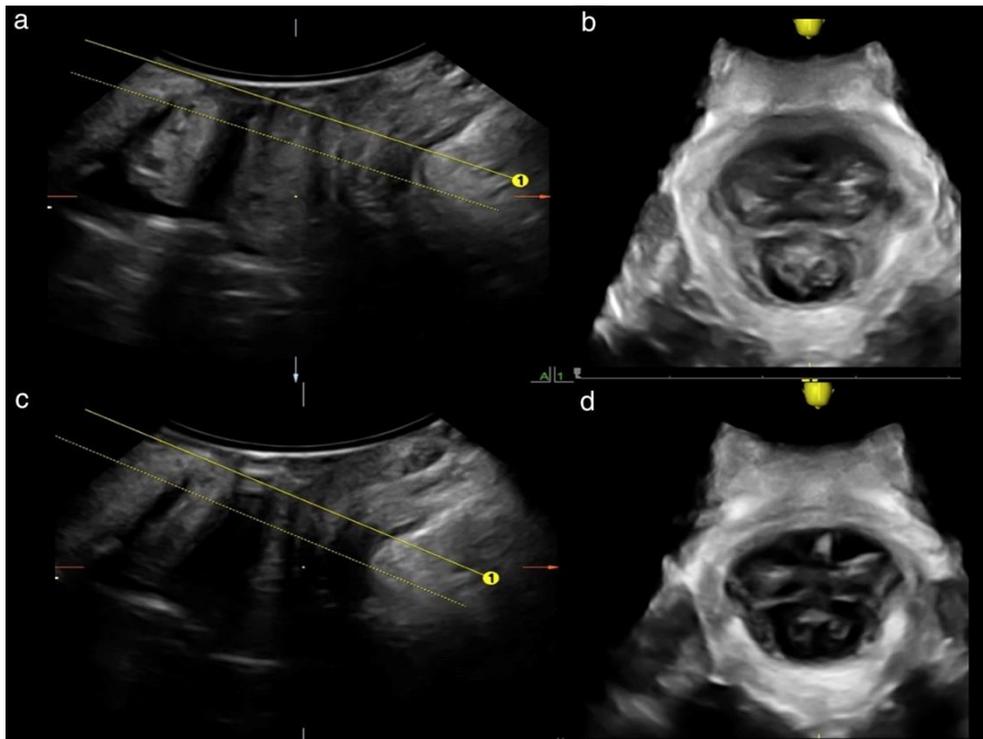


Immagine 4. Immagini ecografiche transperineali del pavimento pelvico sul piano sagittale 2D (a, c) e con ricostruzione 3D (b,d), a riposo (a,b) e durante la massima contrazione dei muscoli del pavimento pelvico (c,d) in donna sana, che mostrano una normale riduzione dell'area dello iato pelvico durante la massima contrazione

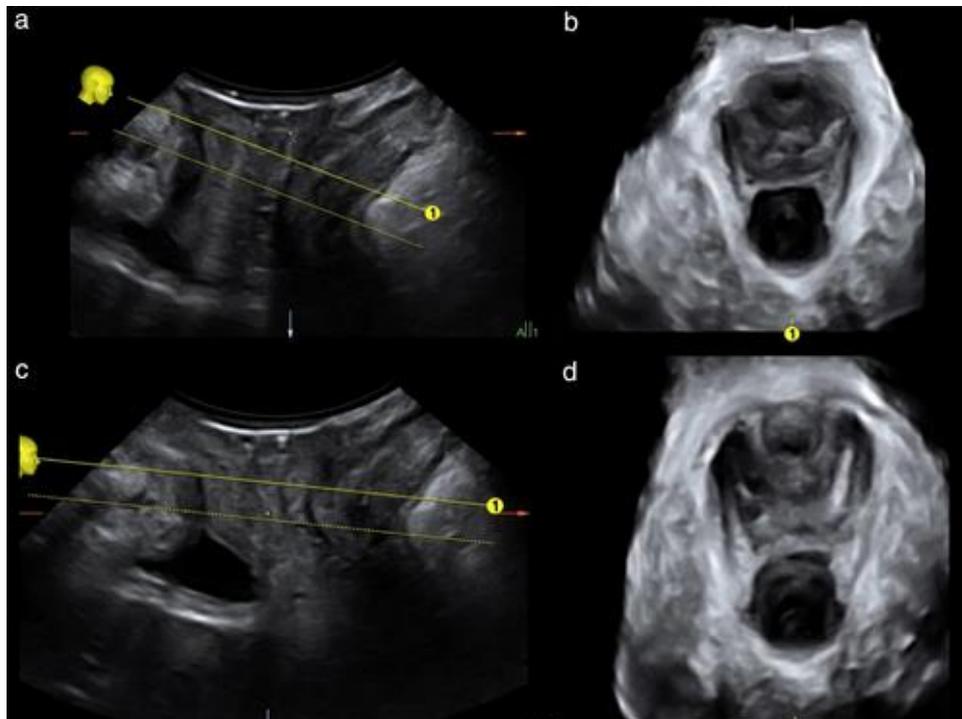


Immagine 5. Immagini ecografiche transperineali del pavimento pelvico sul piano sagittale 2D (a,c) e con ricostruzione 3D (b,d) a riposo (a,b) e durante la massima contrazione dei muscoli del pavimento pelvico (c,d) in donna sana, che mostrano una normale espansione dell'area dello iato pelvico durante la manovra di Valsalva