

## La diagnosi di endometriosi

G.B. MELIS, S. GUERRIERO, A.M. PAOLETTI, M. ANGIOLUCCI, S. ANGIONI,  
B. PIRAS, M. PALOMBA, V. MAIS

### Introduzione

L'endometriosi è definibile come la presenza di tessuto endometriale (ghiandole e stroma) in sede eterotopica, in altre parole al di fuori del sito naturale rappresentato dall'interno della cavità uterina (1).

Considerato nella fase di massimo trofismo, l'endometrio (o tonaca mucosa dell'utero) è costituito da vari strati. Lo strato più profondo presenta cellule stromali fusate; a questo fa seguito uno strato spongioso, che presenta stroma lasso e edematoso, contenente vasi spirali e ghiandole tubulari dilatate; segue uno strato compatto, caratterizzato da grosse cellule stromali strettamente adese tra loro, attraversato dai colletti delle ghiandole tubulari. L'epitelio superficiale è cilindrico monostratificato. Nell'epitelio si distinguono cellule scernenti e ciliate (1).

Con la microscopia elettronica è stato possibile dimostrare che esistono solo minime differenze istologiche tra le cellule endometriali eutopiche e quelle eterotopiche, tipiche delle lesioni endometriosiche. Al microscopio ottico sono visibili sia il chorion citogeno denso sia le ghiandole cilindriche. Talvolta, però, la lesione endometriosica può essere costituita da un solo elemento della mucosa (1).

Un notevole pleiomorfismo, invece, caratterizza l'aspetto macroscopico dell'endometriosi. La dipendenza ormonale delle lesioni è alla base delle modificazioni cicliche del tessuto endometriosico, della sua pseudo-deciduallizzazione in corso di gravidanza o del trattamento con progestinici e della sua regressione in postmenopausa. La reazione peritoneale concorre a modificare la lesione primitiva (1).

Si possono distinguere le lesioni endometriosiche peritoneali in base all'aspetto macroscopico (piane, nodulari, cistiche) ed al colore (rosse, bianche, nere).

Le lesioni rosse rappresentano la forma più precoce. Inizialmente piane, si trasformano successivamente in vescicole emorragiche. Le lesioni bianche (retrazioni a stella, ipotrofia o atrofia dello stroma con minus peritoneali) rappresentano l'esito di una reazione fibrosa, che circonda progressivamente la lesione primitiva, a seguito dello stato di flogosi cronica dovuta al ripetersi ciclico del sanguinamento. Le lesioni nere devono il loro colore alla quantità di emosiderina accumulata nei macrofagi (1).

Le lesioni endometriosiche ovariche di tipo cistico (endometriomi o cisti cioccolato) possono presentare, al loro interno, aree di tessuto endometriosico ed essere delimitate da una capsula reattiva di colore biancastro. In realtà esse potrebbero essere delle pseudocisti, derivanti dall'invaginazione della corticale ovarica, provocata dall'occlusione di impianti ovarici superficiali da parte di aderenze periovariche. L'accrescimento della pseudocisti, per progressivo accumulo dei detriti ematici, può anche determinare un'atrofia dei primitivi focolai endometriosici (1).

Lesioni nodulari, infine, sono presenti nelle strutture fibromuscolari della pelvi (legamenti utero-sacrali, setto retto-vaginale) e sono costituite, oltre che da tessuto ghiandolare e stromale endometriosico, anche da tessuto fibroso e da tessuto muscolare liscio (1).

### La diagnosi di endometriosi

Da quanto sopra esposto risulta evidente che per una diagnosi di certezza di endometriosi occorre una conferma istopatologica. Occorre, allora, capire che ruolo possa avere la valutazione dei sintomi, la visualizzazione diretta delle lesioni endometriosiche (durante chirurgia ove necessario) o le tecniche di diagnostica per immagini.

#### Sintomi

Per quanto riguarda i sintomi, quelli più frequentemente associati con la presenza di endometriosi sono: il dolore pelvico cronico, la presenza di masse ovariche

e la sterilità (1, 2). Occorre, però, ricordare che lesioni endometrioidiche sono state trovate anche in donne asintomatiche (1, 2). Gli stessi sintomi, inoltre, si associano anche a patologie diverse dall'endometriosi, quali la flogosi pelvica o le masse annessiali, funzionali e non, di varia origine.

Per approfondire quest'aspetto, è stato condotto uno studio epidemiologico, disegnato appositamente, atto a verificare la prevalenza dell'endometriosi in pazienti affette da uno dei sintomi più frequentemente associati a questa patologia (2, 3). Si è così dimostrato che l'endometriosi era presente nel 30% delle pazienti affette da sterilità, nel 40% delle donne con masse ovariche benigne e nel 45% di quelle con dolore pelvico cronico (2, 3). Il dolore pelvico cronico sembra quindi il sintomo più frequentemente associato con la presenza di endometriosi, ma non più del 45% delle pazienti con dolore pelvico cronico presenta questa patologia. D'altro canto, endometriosi era anche presente nel 10% delle pazienti operate per fibromatosi uterina, che non presentavano nessuno dei tre sintomi considerati come associati a tale patologia (2). Indagare i sintomi può, quindi, aiutare a sospettare la presenza di endometriosi, ma non permette una diagnosi di certezza.

#### Visualizzazione diretta delle lesioni

Per porre la diagnosi occorre almeno una visualizzazione diretta delle lesioni, che, se chirurgica, può essere ottenuta con accesso laparotomico o, meglio, laparoscopico (2-5). Non è necessario un intervento chirurgico se le lesioni endometrioidiche sono localizzate a livello vaginale, a livello del setto retto-vaginale o a livello della cicatrice ombelicale. In queste sedi è, infatti, possibile una visualizzazione o palpazione immediata delle lesioni. Al contrario, è necessario ricorrere alla chirurgia per la visualizzazione di lesioni peritoneali, tubariche, ovariche (cisti endometrioidiche) o infiltranti i legamenti uterini, così come per la visualizzazione diretta di eventuali aderenze (2-5).

Grazie alla visualizzazione chirurgica diretta è stata proposta una classificazione dell'endometriosi. Già nel 1978, l'American Fertility Society (AFS) costituì un comitato per stabilire una classificazione dell'endometriosi (6). L'obiettivo primario di questa classificazione era di codificare le manifestazioni di questa patologia, che rispondessero in modo riproducibile ad un eventuale trattamento (6). Lo scopo finale era di ottenere un mezzo affidabile, che consentisse di predire le probabilità di concepimento dopo trattamento, in pazienti sterili, sulla base della gravità della patologia (6). Questa classificazione, aggiornata dall'AFS nel 1985 (7), associa un punteggio differenziato alla presenza di lesioni endometrioidiche o di aderenze a livello del peritoneo, delle ovaie, delle tube e del cul-de-sac (6,7). Nel 1995 l'AFS è stata ridenominata American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Nel 1996 l'ASRM ha

ulteriormente aggiornato la classificazione dell'endometriosi inserendo una nota che suggerisce di specificare anche l'aspetto morfologico (colore) delle lesioni osservate come percentuale, rispetto al totale, di lesioni rosse, bianche o nere (8).

Resta il problema della bassa concordanza diagnostica tra la visualizzazione chirurgica diretta, delle lesioni endometrioidiche e il riscontro istopatologico sui prelievi biotipici delle lesioni. Da uno studio presentato nell'ottobre del 2004 al Congresso Annuale della Società Europea di Endoscopia Ginecologica (ESGE) dalla Professoressa Mettler, dell'Università di Kiel, infatti, emerge che, nei prelievi biotipici di molte lesioni bianche, gli anatomopatologi identificano prevalentemente solo tessuto connettivo fibroso (comunicazione personale).

#### Tecniche di diagnostica per immagini

Quale ruolo è da riservare alle tecniche di diagnostica per immagini nel complesso panorama della diagnosi di endometriosi?

#### Endometriomi

Sicuramente le tecniche di diagnostica per immagini sono di valido ausilio nella diagnosi di lesioni endometrioidiche ovariche di tipo cistico (endometriomi). Nel 1993, il nostro gruppo ha pubblicato i risultati di uno studio prospettico, che valutava la sensibilità, specificità ed efficienza dell'ecografia transvaginale (B-mode) nella diagnosi di endometrioma (9). Questo è stato il primo studio comparso in letteratura, che abbia ricercato in modo prospettico e sistematico un'eventuale correlazione tra immagine ecografica predefinita di endometrioma e riscontro chirurgico e anatomopatologico della stessa lesione (9). L'immagine ecografica caratteristica di endometrioma fu identificata con quella di una "formazione omogenea, ipoecogena e rotondeggiante visualizzata nel contesto del tessuto ovarico" (9). La scelta di quest'immagine ecografica predefinita permette all'ecografia transvaginale un'efficienza diagnostica pari all'88% nella diagnosi differenziale dell'endometrioma, con una specificità del 90% (9).

Studi successivi hanno permesso di confermare la validità di quest'approccio e di sottolineare che l'ecografia transvaginale è, impiegata da sola, la miglior metodica diagnostica prechirurgica, dal punto di vista costo-beneficio, per l'identificazione di un endometrioma (10-13). L'associazione all'ecografia transvaginale del dosaggio del CA-125, o di altri marcatori tumorali, infatti, non migliora, ma peggiora l'efficienza diagnostica della tecnica ecografica (11-13). Ciò è probabilmente legato al fatto che le concentrazioni plasmatiche del CA-125 e degli altri marcatori tumorali possono modificarsi a seguito di vari eventi, quali ad esempio, una parziale torsione della cisti, indipendenti dalla presenza o meno di endometriosi o di tumori

ovarici maligni (12). Un utile complemento all'ecografia transvaginale B-mode è invece rappresentato dall'impiego, sempre in ecografia transvaginale, della tecnica "color Doppler energy" (14). Questa tecnica consente, infatti, di identificare la presenza di flussi ematici a bassa resistenza, nel contesto di tessuti solidi, sospetti per neoangiogenesi (14). Cisti endometrioidiche non riconducibili alla classica immagine di "formazione omogenea, ipoecogena e rotondeggiante visualizzata nel contesto del tessuto ovarico" (9) perché presentano gettoni di tessuto solido al loro interno, possono quindi essere differenziate da tumori potenzialmente maligni con una sensibilità del 90% ed una specificità del 95% (14). Quest'efficienza diagnostica è superiore, per patologia, a quella della tomografia assiale computerizzata (TAC) e pari a quella della risonanza magnetica nucleare (RMN) (14).

#### Aderenze

Quale ruolo è riservato alle tecniche di diagnostica per immagini, invece, nella diagnosi di aderenze pelviche? Le aderenze sono un problema reale nelle pazienti con endometriosi grave, tanto da meritare punteggi elevati nelle classificazioni della malattia (6-9) e l'attenzione dei ricercatori su metodiche che possano diminuire la loro riformazione dopo lisi chirurgica (15).

Sicuramente, l'ecografia transvaginale, con l'ausilio di un mezzo di contrasto ecografico che permetta di eseguire una "istero-salpingo-contrasto-sonografia", può essere di ausilio nella valutazione delle condizioni e della pervietà delle tube (16). L'impiego di un contrasto ecografico, che potenzia il segnale, permette di migliorare la riproducibilità della valutazione della pervietà tubarica con Doppler pulsato, quando questo è applicato alla sonda transvaginale (16). L'ecografia transvaginale può anche essere impiegata per verificare preoperatoriamente il sospetto di aderenze periovariche, soprattutto nel caso che le ovaie siano adese alla parete posteriore dell'utero (17). In questo caso, infatti, è evidente, durante i movimenti della sonda ecografica transvaginale, la fissità delle ovaie al corpo dell'utero, quando quest'ultimo è spinto in varie direzioni (17).

Altri segni ecografici che fanno sospettare la pre-

senza di aderenze pelviche sono la fissità dell'utero stesso; l'aspetto sfumato e mal definibile dei margini ovarici; l'aumento, rispetto al normale, della distanza che separa i margini ovarici dalla sonda transvaginale (17).

L'ecografia transvaginale può, infine, permettere di porre diagnosi di due comuni conseguenze di una grave sindrome aderenziale pelvica: l'idrosalpinge (18) e la cisti da inclusione peritoneale (19). Nel primo caso, l'ecografia transvaginale B-mode permette di evidenziare l'immagine, oramai considerata tipica, di "una massa di forma allungata con setti incompleti al suo interno" (18). Una volta identificata quest'immagine, l'ecografia transvaginale ha una specificità diagnostica del 99,7%, associata ad una sensibilità pari a 81,8%, nel riconoscere un'idrosalpinge (18). Nel secondo caso, i segni ecografici più utili per riconoscere una "pseudocisti peritoneale" (o "cisti da inclusione peritoneale" o "cisti infiammatoria del peritoneo pelvico") sono: cisti di forma bizzarra, pareti cistiche sottili, setti interni sottili, ovaio come sospeso alle aderenze all'interno della cisti (immagine del "ragno nella rete") (19).

#### Conclusioni

La diagnosi di endometriosi richiede una visualizzazione diretta della lesione, che non necessariamente deve essere chirurgica, secondo la sede della lesione.

Dove sia necessaria una visualizzazione chirurgica, è preferibile l'impiego della laparoscopia, in considerazione della minore invasività di quest'accesso chirurgico. Non sempre, soprattutto nel caso di lesioni bianche, la visualizzazione diretta, laparoscopica delle stesse corrisponde ad una conferma anatomopatologica della presenza di endometriosi, perché spesso in queste lesioni è riscontrabile solo tessuto fibroso e non sono più riconoscibili epitelio e stroma dell'endometrio. Tra le tecniche di diagnostica per immagini, l'ecografia transvaginale, associata o meno a tecnica "color Doppler energy", è di affidabile ausilio nella diagnosi preoperatoria di endometrioma, idrosalpinge, cisti da inclusione peritoneale, aderenze utero-ovariche e pervietà tubarica.

#### Bibliografia

- MELIS G.B., PAOLETTI A.M., FLORIS S.: Endometriosi. In "Ostetricia e Ginecologia" (Vol. II), Nappi C (Ed.), Idelson-Gnocchi, Napoli, 2005, p. 1153.
- MELIS G.B., AJOSSA S., GUERRIERO S., PAOLETTI A.M., ANGIOLUCCI M., PIRAS B., CAFFIERO A., MAIS V.: Epidemiology and diagnosis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.*, 734:352, 1994.
- AJOSSA S., MAIS V., GUERRIERO S., PAOLETTI A.M., CAFFIERO A., MURGIA C., MELIS G.B.: The prevalence of endometriosis in premenopausal women undergoing gynecological surgery. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 21:195,1994.
- MAIS V., AJOSSA S., GUERRIERO S., PAOLETTI A.M., PALMAS M., MASCIA M., MELIS G.B.: The role of laparoscopy in the treatment of endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 21:225,1994.
- MAIS V., AJOSSA S., GUERRIERO S., PIRAS B., FLORIS M., PALOMBA M., MELIS G.B.: Laparoscopic management of endometriomas: A randomized trial versus laparo-

- tomy. *J Gynecol Surg*, 12: 41, 1996.
6. THE AMERICAN FERTILITY SOCIETY. Classification of endometriosis. *Fertil Steril*, 32:633, 1979.
  7. THE AMERICAN FERTILITY SOCIETY. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril*, 43:351, 1985.
  8. THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*, 67:817, 1997.
  9. MAIS V., GUERRIERO S., AJOSSA S., ANGIOLUCCI M., PAOLETTI A.M., MELIS G.B.: The efficiency of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrioma. *Fertil Steril*, 60:776, 1993.
  10. GUERRIERO S., MAIS V., AJOSSA S., PAOLETTI A.M., ANGIOLUCCI M., LABATE F., MELIS G.B.: The role of endovaginal ultrasound in differentiating endometriomas from other ovarian cysts. *Clin Exp Obstet Gynecol* 22:20, 1995.
  11. GUERRIERO S., MAIS V., AJOSSA S., PAOLETTI A.M., ANGIOLUCCI M., MELIS G.B.: Transvaginal ultrasonography combined with CA-125 plasma levels in the diagnosis of endometrioma. *Fertil Steril*, 65:293, 1996.
  12. GUERRIERO S., AJOSSA S., CAFFIERO A., MAIS V.: Relationship between abnormally high levels of plasma CA 125 and resolution of acute pelvic pain in two women with endometrioma. *Gynecol Obstet Invest*, 40:61, 1995.
  13. GUERRIERO S., AJOSSA S., PAOLETTI A.M., MAIS V., ANGIOLUCCI M., MELIS G.B.: Tumor markers and transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrioma. *Obstet Gynecol*, 88:403, 1996.
  14. GUERRIERO S., AJOSSA S., MAIS V., RISALVATO A., LAI M.P., MELIS G.B.: The diagnosis of endometriomas using colour Doppler energy imaging. *Hum Reprod*, 13:1691, 1998.
  15. MAIS V., AJOSSA S., MARONGIU D., PEIRETTI R.F., GUERRIERO S., MELIS G.B.: Reduction of adhesion reformation after laparoscopic endometriosis surgery: a randomized trial with an oxidized regenerated cellulose absorbable barrier. *Obstet Gynecol*, 86:512, 1995.
  16. GUERRIERO S., AJOSSA S., MAIS V., PAOLETTI A.M., MELIS G.B.: The screening of tubal abnormalities in the infertile couple. *J Assist Reprod Genet*, 13:407, 1996.
  17. GUERRIERO S., AJOSSA S., LAI M.P., MAIS V., PAOLETTI A.M., MELIS G.B.: Transvaginal ultrasonography in the diagnosis of pelvic adhesions. *Hum Reprod*, 12:2649, 1997.
  18. GUERRIERO S., AJOSSA S., LAI M.P., MAIS V., PAOLETTI A.M., MELIS G.B.: Transvaginal ultrasonography associated with colour Doppler energy in the diagnosis of hydrosalpinx. *Hum Reprod*, 15:1568, 2000.
  19. GUERRIERO S., AJOSSA S., MAIS V., ANGIOLUCCI M., PAOLETTI A.M., MELIS G.B.: Role of transvaginal sonography in the diagnosis of peritoneal inclusion cysts. *J Ultrasound Med*, 23:1193, 2004.
-