

Endometriosi intestinale

G. GASBARRINI, R. OREFICE, L. D'ALONZO, R. MANNA, G.L. RAPACCINI

Nell'**endometriosi**, tessuto endometriale funzionale si localizza al di fuori dell'utero, in altre aree del corpo.

Nella maggior parte dei casi, impianti, noduli o escrescenze di endometriosi si trovano nella pelvi (utero, ovaie e tube), nella regione retto-sigmoidea, nell'appendice e nella regione ileo-cecale, (1, 2) (Figg. 1, 2).

Inoltre si sono riscontrati rari casi di impianti in altre sedi come, nei polmoni (3), nel tratto genitourinario (4, 5), a livello dei tessuti cutanei (6), e anche cerebrali (7), (Fig. 3).

È presente soprattutto in donne in età fertile. L'età media della diagnosi è di 25-29 anni (8), anche se non è rara nelle adolescenti, in quanto approssimativamente la metà delle donne al di sotto dei 20 anni di età che presentano dolore pelvico cronico e dispareunia sono affette da tale patologia. L'endometriosi è stata osservata in circa il 5% delle donne in fase postmenopausale in terapia con estrogeni (10).

È una patologia complessa, e le sue cause sono probabilmente multifattoriali (Fig. 4).

Diverse teorie sono state proposte (11); la più accettata è quella della "mestruazione retrograda" (12): secondo questa teoria, durante la mestruazione, tessuto endometriale migra in senso inverso nelle tube con conseguente suo impianto e crescita negli organi pelvici e nel peritoneo. Un'altra teoria suggerisce una disseminazione di tessuto endometriale per via ematogena o linfatica; infine un'altra teoria invoca la metaplasia endometriale delle cellule mesoteliali peritoneali multipotenti indotta da cause non definite.

L'endometriosi interessa il tratto intestinale in una percentuale variabile dal 15 al 37% delle pazienti con endometriosi pelvica, con esordio clinico compreso fra i 20 ed i 45 anni (13, 14), (Figg. 5, 6, 7).

Per comprendere il motivo per cui l'endometriosi può manifestarsi con un quadro che coinvolge l'intestino, bisogna risalire ad alcuni aspetti della morfologia e della funzione del tenue. La superficie assorbente del-

l'intestino tenue, valutando la lunghezza dell'organo e l'incremento indotto dalla presenza delle *cristae di Kerking* (Fig. 8), su cui vi sono i villi, rivestita da enterociti sul cui apice sono presenti i microvilli (Fig. 9), è valutabile, nel normale, come di circa due milioni di cm² (15), (Fig. 10).

Pertanto, in caso di danno della mucosa settoriale, come può avvenire nell'endometriosi, il "malassorbimento" può essere assai limitato, mentre maggiori sintomi si possono avere se vi è un'alterazione della quantità, della qualità e della disposizione del tessuto linfoide della parete, specie a livello ileale, detto tessuto GALT (Figg. 11, 12, 13).

Ancora più importanti sono le possibili alterazioni funzionali della motilità del tenue (Figg. 14, 15) (16), quando, in molte malattie e anche nell'endometriosi, si ha un coinvolgimento del S.N.V. (Figg. 16, 17) (17).

Nostra esperienza

Una paziente di 32 anni soffriva da circa 5 anni, per una sintomatologia intestinale, inquadrata come "intestino irritabile", caratterizzata da dolori addominali, meteorismo e diarrea. Da 2 anni era comparsa anche febbre, profonda astenia e anemia sideropenica; fu quindi sospettato un m. di Crohn. Da 15 giorni vi era comparsa di sangue nelle feci, misto a muco e associato a peritonismo.

Fu sottoposta ad esami ecografici e radiologici che confermarono la diagnosi di M. di Crohn, per cui fu eseguita una pancolonoscopia ed una enteroscopia che evidenziò una stenosi dell'ileo terminale con ampia ulcerazione ileale. Lo studio biptico-istologico confermò la diagnosi di m. di Crohn. Per una scarsa risposta alla terapia immunodepressiva, antibiotica e probiotica, fu sentito il parere del ginecologo che suggerì una laparoscopia con biopsia che portò alla diagnosi di "endometriosi".

Questo esempio clinico sottolinea la difficoltà di effettuare una diagnosi differenziale in giovani donne, che presentano una sintomatologia caratterizzata da diarrea, nausea, febbre, dolore in fossa iliaca dx e perdita di peso. Generalmente le conclusioni diagnostiche

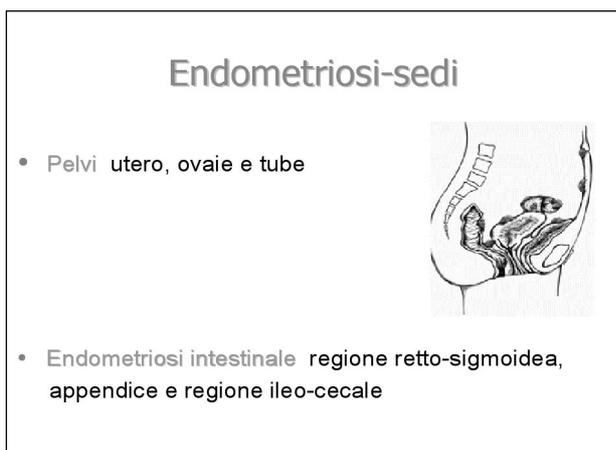


Fig. 1

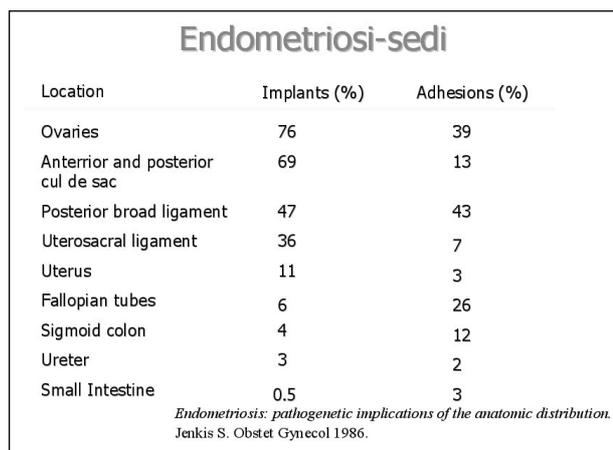


Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4

chiamate in causa sono: intestino irritato; M. di Crohn; endometriosi; associazione fra le malattie.

I diversi "case report" (18, 19, 20, 21), presenti in letteratura, illustrano come le comuni indagini strumentali (clisma opaco, colonscopia, TAC addome), alle quali venivano sottoposte le pz affette dalla suddetta sintomatologia, evidenziavano, nella maggior parte dei casi, stenosi dell'ileo terminale; quindi erano state sottoposte a resezione ileale per sospetto m. di Crohn, ma il successivo esame istologico evidenziava una importante flogosi cronica della mucosa e della sottomucosa, ulcere e numerose isole di endometriosi della muscolare propria e della sottosierosa (Fig. 18) (11).

L'endometrio ectopico aderisce in genere alla superficie sierosa dell'intestino, ma può invadere la parete intestinale. L'infiltrazione mucosa è rara, ma può determinare ulcerazioni, emorragie o perforazioni. Questi impianti sono sotto l'influenza degli ormoni ovarici che possono causare congestione e ingorgo con emorragia. L'infiammazione cronica può, nel tempo, portare allo sviluppo di aderenze, che nascondono il tessuto endometriale, ed anche a stenosi o ostruzioni (Figg. 19, 20).

La severità dei sintomi intestinali spesso non corre-

la con l'estensione delle lesioni, a volte però le pz sono asintomatiche. Impianti rettosigmoidei, che rappresentano il 70% dell'interessamento enterico (22), possono causare dolore addominale, proctalgia, stipsi, diarrea o dolori lombari; i sintomi non correlano con i flussi ormonali.

Il 2-7% dei casi di endometriosi enterica interessa l'intestino tenue, soprattutto l'ileo distale, con coinvolgimento che può frequentemente causare, come già accennato in precedenza, lo sviluppo di una ostruzione, acuta o cronica. La maggior parte di questi pz non ha malattia pelvica, il che rende difficile stabilire la diagnosi (23, 24).

Da una "review" della letteratura, si è evidenziato, che una corretta diagnosi preoperatoria di endometriosi dell'ileo è raramente realizzabile, e quindi, tale patologia, deve essere sempre presa in considerazione nella diagnosi differenziale di processi patologici che coinvolgono l'ileo in giovani donne.

Per quanto si riferisce, in particolare, alla diagnostica differenziale con il m. di Crohn, è opportuno ricordare che entrambe le malattie sono caratterizzate da un coinvolgimento del colon e del piccolo intestino, con

Endometriosi Intestinale

L'endometriosi interessa il tratto intestinale in una percentuale variabile dal 15 al 37% delle pz con endometriosi pelvica.
L'esordio clinico è compreso fra i 20 ed i 45 anni.

Croom RD. Am J Surg 1984

Fig. 5

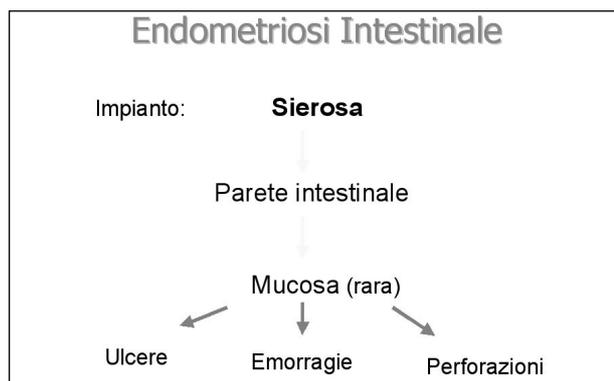


Fig. 6

Endometriosi Intestinale

Endometriosis of the intestinal tract: a study of 44 cases of a disease that may cause diverse challenges in clinical and pathological evaluation.

Yantiss Rhonda K, et al. Am J Surg Pathol 2001.

Histologic feature	No. of cases	% of cases
Location		
Lamina propria	13	30
Submucosa	29	66
Muscularis propria	40	89
Subserosa/mesentery	33	73
Chronic changes	19	42
Branched crypts	18	40
Villous blunting	3	7
Deep chronic inflammation	7	16
Pyloric metaplasia	1	2
Acute changes	4	9
Crypt abscesses	4	9
Ulceration	6	13
Ischemic changes	4	9
Crypt drop-out	4	9
Mucosal fibrin	4	9
Prolapse changes	3	7
Other		
Fissures/fistulas	1	2
Nerve hypertrophy/hyperplasia	17	38
Stromal elastosis	5	11
Smooth muscle hyperplasia	11	24
Decidual stromal change	3	7
Intravascular endometriosis	4	9
Organizing serositis	17	38

Fig. 7

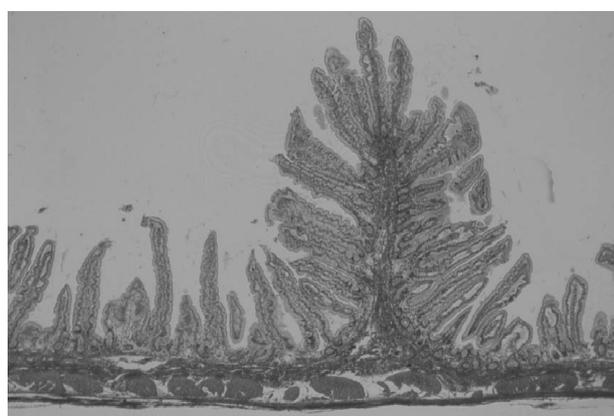


Fig. 8 - Mallory, 70x.

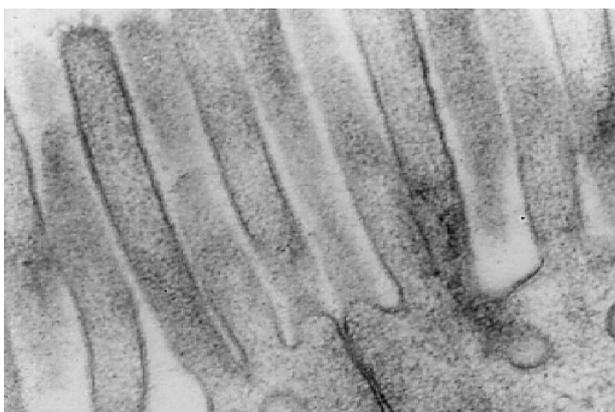


Fig. 9 - Microvilli intestinali: microscopia elettronica a trasmissione (80.000 x).

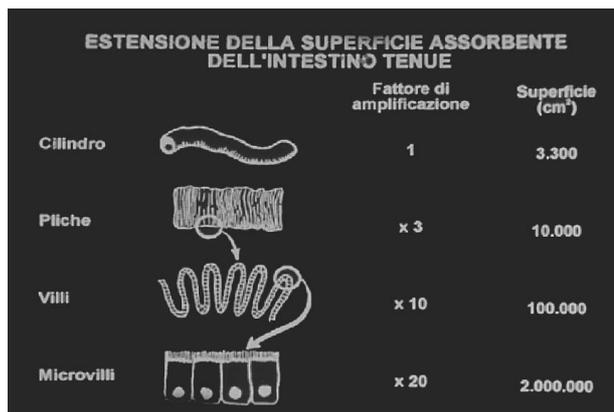


Fig. 10

presenza di *skip areas*, stenosi, fibrosi parietale ed ostruzione (25), (Figg. 21, 22). Altre manifestazioni tipiche del Crohn, come ascessi o fistole perianali, pseudotumori infiammatori coinvolgenti l'ileo terminale e l'appendice sono stati descritti nell'endometriosi intestinale

(26). Il coinvolgimento trasmurale del m. di Crohn è il risultato di un processo flogistico cronico. Stenosi ed ispessimento parietale nell'endometriosi sono generalmente causati da una ipertrofia ed iperplasia del tessuto muscolare liscio intorno ai foci di endometriosi presen-

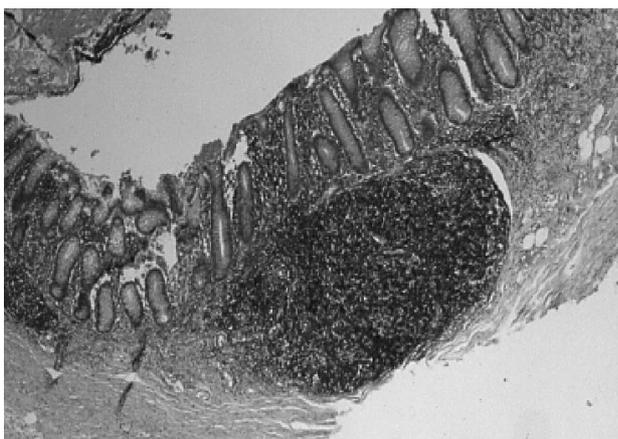


Fig. 11 - Prelievo chirurgico di ileo terminale: flogosi cronica con iperplasia di un follicolo di Peyer (Emat-eos, 75x).

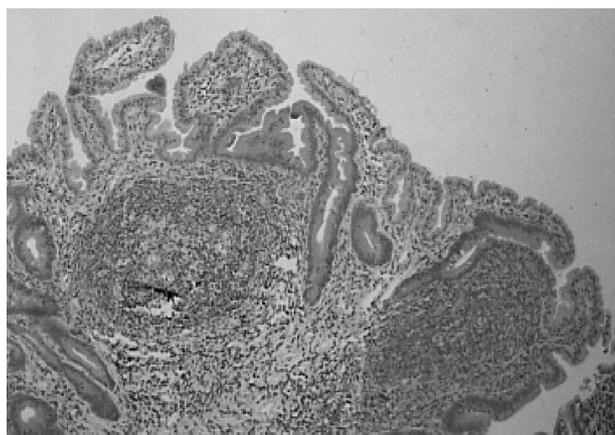


Fig. 12 - Biopsia ileale con "iperplasia linfatica" (Emat-eos, 75 x).

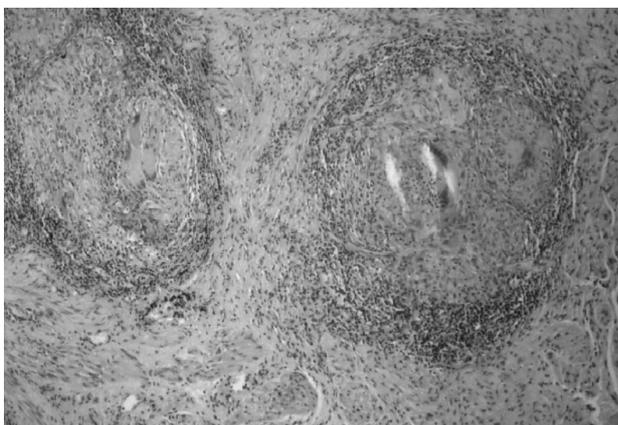


Fig. 13 - Biopsia ileale in m. di Crohn: follicoli linfoidi con cellule di Langhans (Emat-eos, 150 x).

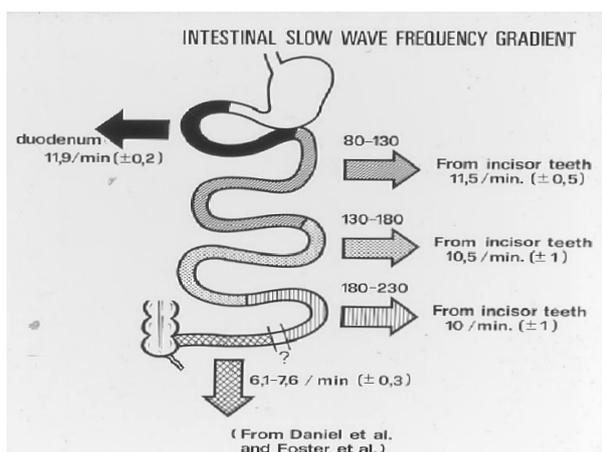


Fig. 14

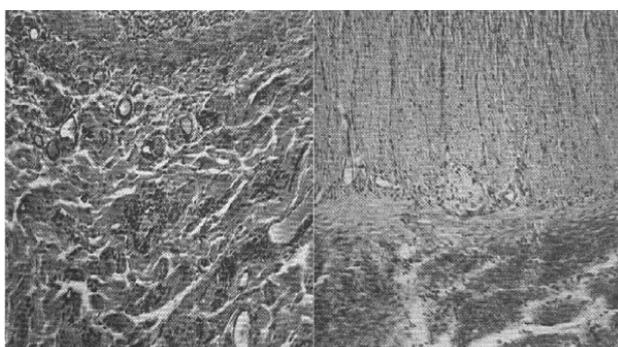


Fig. 15 - Parete intestinale: immagine a livello della muscolare. Si osservano elementi del S.N.V. (Mallory, 75 x).



Fig. 16 - Biopsia duodenale; osservazione in microscopia elettronica a trasmissione: fibra nervosa amielinica nella lamina propria. As: assoni

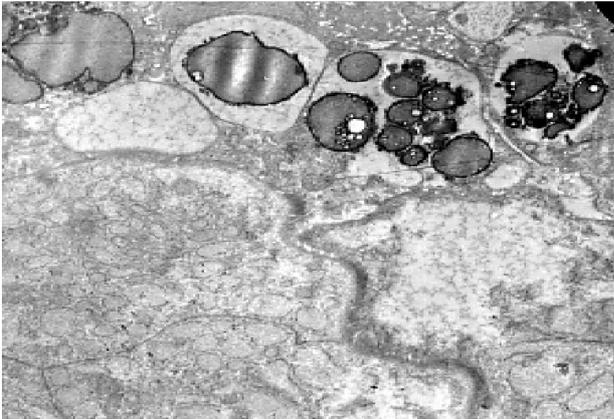


Fig. 17 - Biopsia duodenale: osservazione in microscopia elettronica a trasmissione: fibre nervose amieliniche. Gli assoni presentano note degenerative (figure amieliniche), (30.000 x).

Endometriosi Intestinale

- In letteratura diversi "case report" sottolineano la difficoltà di effettuare una diagnosi differenziale in giovani donne (generalmente 25-38 anni) con sintomatologia caratterizzata da diarrea, nausea, febbre, dolore in fossa iliaca dx e/o sn e perdita di peso.

le comuni indagini strumentali (TAC, clisma opaco, colonscopia) evidenziano nella maggior parte dei casi:

tratti stenotici



Resezione chirurgica



Esame istologico: flogosi cronica della mucosa e della sottomucosa, ulcere e numerose isole di endometriosi della muscolare propria e della sottosierosa.

Fig. 20

Endometriosi Intestinale

- La severità dei sintomi intestinali spesso non correla con l'estensione delle lesioni, a volte le pz sono asintomatiche.

Impianti rettosigmoidei, che rappresentano il 70% dell'interessamento enterico possono causare dolore addominale, proctalgia, stipsi, diarrea o dolori lombari.

Weed JC. Obstet Gynecol 1987

Fig. 18

Endometriosi Intestinale

Diagnosi differenziale

- Una patologia con la quale l'endometriosi intestinale può causare confusione diagnostica è il m. di Crohn. Entrambi sono caratterizzate da un coinvolgimento del colon e del piccolo intestino con presenza di "skip areas", stenosi, fibrosi parietale ed ostruzioni.

Altre manifestazioni tipiche del Crohn, come ascessi o fistole perianali, pseudotumori infiammatori coinvolgenti l'ileo terminale e l'appendice sono stati descritti nell'endometriosi intestinale.

In rari casi l'endometriosi può causare fistole, mimando ulteriormente il m. di Crohn.

Shah M et al. Arch Intern Med 1995.

Parr NJ et al. Gut 1988.

Fig. 21

Endometriosi Intestinale

- Dal 2 al 7% dei casi di endometriosi enterica interessano l'intestino tenue, soprattutto l'ileo distale, con sintomatologia aspecifica (dolore addominale ricorrente, tensione addominale), ma il coinvolgimento a tale livello può frequentemente causare lo sviluppo di una ostruzione acuta o cronica !!

Agha FP. Mount Sinai J Med 1986

Venable JH. Am J Obstet Gynecol 1972

Fig. 19

Endometriosi Intestinale

Diagnosi differenziale

- Il coinvolgimento transmurale del m. di Crohn è il risultato di un processo flogistico cronico.

Stenosi ed ispessimento parietale nell'endometriosi sono generalmente causati da una ipertrofia ed iperplasia del tessuto muscolare liscio intorno ai foci di endometriosi presenti nella muscolare propria.

Fig. 22

ti nella muscolare propria. Un interessante lavoro (27) ha, inoltre evidenziato la coesistenza, in 8 casi, di m. di Crohn ed endometriosi dell'ileo terminale (n. 6), del colon (n. 1) e dell'ileo-colon (n. 1); chiaramente la diagnosi è stata posta alla valutazione istologica del pezzo

operatorio (Fig. 23).

Diagnosi

L'endometriosi va presa in considerazione nelle donne con dolore addominale ricorrente e sintomi intestinali, soprattutto se associati a problemi ginecologici.

Endometriosi Intestinale Diagnosi differenziale

Crohn's disease and intestinal endometriosis: an intriguing coexistence.
Craninx et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000.

Coesistenza, in una casistica di 8 donne, di m. di Crohn ed endometriosi dell'ileo terminale (n. 6), del colon (n. 1) e dell'ileo-colon (n.1).
Diagnosi eseguita mediante studio istologico del pezzo operatorio.

Fig. 23

Endometriosi Diagnosi differenziale

Malattie vascolari	Infezioni ed infestazioni intestinali
<ul style="list-style-type: none"> • Ileite ischemica • Vasculiti: lupus eritematoso, angioite necrotizzante, Crioglobulinemia, poliartrite nodosa, ecc. • M. di Beçhet 	<ul style="list-style-type: none"> • Amebiasi • Entamoeba histolytica • Anisachiasi • Yersinia enterocolitica • Tubercolosi ileociecale

Fig. 26

Endometriosi Intestinale Diagnosi differenziale

Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome.
Talley N et al. Gastroenterology 1991.

Esiste una significativa sovrapposizione dei sintomi con la sindrome **dell'intestino irritabile (IBS)** che rende difficile la diagnosi. Sia l'endometriosi che la IBS interessano il 15% delle donne fertili.

Fig. 24



Fig. 27 - Ecografia sovrapubica: cisti endometriosica annessiale sn.

Endometriosi Diagnosi differenziale

Patologie infiammatorie e neoplastiche intestinali	Patologie ginecologiche
<ul style="list-style-type: none"> • M. di Crohn • Appendicite acuta • Diverticolite • Adenocarcinoma • Carcinoide • Linfosarcoma 	<ul style="list-style-type: none"> • Anormalità tubo ovariche • M. infiammatoria pelvica • Gravidanza ectopica • Cisti ovariche • Tumori ovarici

Fig. 25

C'è una significativa sovrapposizione dei sintomi con la sindrome dell' "intestino irritabile" (IBS), che rende difficile la diagnosi. Inoltre sia l'endometriosi che l' IBS interessano il 15% delle donne fertili (28) (Fig. 24).

Da tutto quanto detto si evince che l'endometriosi intestinale deve essere considerata nella diagnosi differenziale di (Figg. 25, 26):

- 1) numerose patologie **infiammatorie e neoplastiche intestinali** quali: il m. di Crohn, la diverticolite acuta, l'appendicite acuta, l'adenocarcinoma, il carcinoide, il linfosarcoma;
- 2) **patologie ginecologiche** quali: anormalità tubo ovariche, malattia infiammatoria pelvica, gravidanza ectopica, cisti e tumori ovarici;
- 3) **malattie vascolari** quali: l'ileite ischemica che si osserva in donne che assumono contraccettivi orali, e quelle su base immunologica quali le ulcerazioni del piccolo intestino, perforazione, emorragie e necrosi che si osservano quali complicanze delle vasculiti sistemiche come la poliartrite nodosa, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, sclerosi sistemica progressiva, angioite necrotizzante, crioglobulinemia mista essenziale e dermatomiosite. La malattia di Beçhet è un'altra vasculite multi-sistemica che può interessare l'ileo con quadri patologici somiglianti al m. di Crohn e si associa a manifestazioni extraintestinali tipiche anche nel morbo di Crohn come le ulcerazioni orali, artriti, eritema

nodoso e tromboflebiti. Ogni volta che una vasculite sistemica viene considerata nella diagnosi differenziale della ileite è importante ricordare che la malattia infiammatoria intestinale primitiva può dare origine ad una vasculite secondaria o ad una crioglobulinemia, ma in questi casi si tratta generalmente di coliti piuttosto che di ileiti e la storia clinica suggerisce che la malattia intestinale era preesistente;

- 4) **infezioni ed infestazioni intestinali** quali: la tubercolosi ileo-ciecale, l'amebiasi, l'Entamoeba histolytica, l'anisachiasi, Yersinia enterocolitica. Con la diffusione della sindrome da "immunodeficienza acquisita", alcune infezioni un tempo rare, quali quelle da Mycobacterium avium e Cytomegalovirus, sono diventate di più frequente riscontro e possono essere causa di ileite.

Per quanto riguarda le **sedie rare** l'endometriosi può interessare il tratto urinario in circa il 20% dei casi con un coinvolgimento generalmente asintomatico. La vescica e il tratto distale degli ureteri sono gli organi più colpiti. Generalmente interessa la superficie sierosa ma può infiltrare anche la tonaca muscolare provocando stenosi dell'uretere.

Ben documentata è l'endometriosi polmonare definita *Thoracic endometriosis syndrome* (TES), quasi sempre associata ad una coesistente endometriosi pelvica. Le due teorie prese in considerazione per lo sviluppo della

TES sono i microemboli per via linfatica o vascolare e la migrazione pleuro-peritoneale, con lesioni pleuriche quasi esclusivamente a dx. i segni radiologici includono: pneumotorace, emotorace e noduli polmonari.

Per quanto riguarda la **diagnosi** di endometriosi, l'ecografia (Fig. 27), la RMN e la TAC (29) possono essere d'aiuto nel definire l'estensione dell'interessamento pelvico, sebbene l'aspetto non sia specifico e spesso, simili quello delle cisti ovariche emorragiche, ascessi, neoplasie o gravidanze ectopiche.

Alcuni autori evidenziano come, l'**ecografia endo-rettale** possiede una sensibilità del 76% nella valutazione del processo infiltrativo a carico della muscolatura propria e del 66% per l'infiltrazione della sottomucosa (30).

All'**esame endoscopico** in genere la mucosa è intatta ma può essere rilevata una massa sottomucosa occasionalmente bluastro (31). La biopsia mucosa può non essere diagnostica, poiché l'endometriosi è tipicamente localizzata negli strati più profondi della parete intestinale.

La **laparoscopia** consente la visualizzazione diretta e la biopsia delle lesioni della sierosa, ed è particolarmente utile nel 25-50% nelle pz con interessamento intestinale che non hanno malattia pelvica.

Bibliografia

- CAMERON I. C., ROGERS S. et al.: *Intestinal endometriosis: Presentation, investigation and surgical management*. Int. J. Colorectal Dis. 10:83, 1995.
- JENKINS S, OLIVER D.L., et al.: *Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution*. Obstet Gynecol 67: 335-338, 1986.
- JOSEPH J., SAHN S.A.: *Thoracic endometriosis syndrome: new observations from an analysis of 110 cases*. Am J Med 100: 164-170, 1996.
- OLIKER S., HARRIS A.E.: *Endometriosis of the bladder in a male patient*. J Urol, 106: 858-859, 1971.
- THE URINARY BLADDER. In: Dunnick NR, Sandler CM, Amis ES, Newhouse JH, eds. *Textbook of urology*. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins, 396-439, 1997.
- CLEMENT P.B.: *Disease of the peritoneum*. In: Kurman RJ, ed. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 4th ed. New York, NY: Springer-Verlag, 660-680, 1994.
- THIBODEAU L.L., PRIOLEAU G.R., et al.: *Cerebral Endometriosis*. Case Report. J Neurosurg, 66: 609-610, 1987.
- DMOWSKI W.P., LESNIEWICZ R., et al.: *Changing trends in the diagnosis of endometriosis: a comparative study of women with pelvic endometriosis presenting with chronic pelvic pain or infertility*. Fertil Steril 67: 238-243, 1997.
- GOLDESTINEIN D.P., de CHOLNOKY C., et al.: *Laparoscopy in the diagnosis and management of pelvic pain in adolescents*. J Reprod Med, 24: 251-256, 1989.
- CLEMENT P.B.: *Pathology of endometriosis*. Pathol Ann 25: 245-295, 1990.
- WEED J.C., et al.: *Endometriosis of the bowel*. Obstet Gynecol, 69: 727, 1987.
- OLIVE D.L., SCHAWARTZ L.B.: *Endometriosis*. N Engl J Med, 328: 1759-1769, 1993.
- CROMM R.D., DONOVAN M.L., SCHWESINGER W.H.: *Intestinal endometriosis*. Am J Surg, 148: 660-7, 1984.
- YANTISS R.K., et al.: *Endometriosis of the intestinal tract: a study of 44 cases of a disease that may cause diverse challenges in clinical and pathological evaluation*. Am J Surg, Pathol 25: 445-454, 2001.
- GASBARRINI G., CORAZZA G.: *Il malassorbimento intestinale e sindromi cliniche ad esso correlate*. Relazione 93° Congresso della Società Italiana di Medicina Interna. Roma 1992.
- SOTGIU G., LABO G., et al.: In: GASBARRINI G., GRECO A.V.: *Gastroenterologia*, ed. Minerva Medica, Torino 2001.
- LABO G., BARBARA L., GASBARRINI G.: *Il Duodeno*. Relazione Congresso Nazionale Società Italiana di Gastroenterologia. Genova 1967.
- KORBER J., et al.: *Endometriosis as the differential diagnosis of Crohn's disease*. Dtsch Med Wochenschr, 122 (30): 926-929, 1997.
- MINOCHA A., et al.: *Small bowel endometriosis masquerading as regional enteritis*. Dig Dis Sci, 39 (5): 1126-1133, 1994.

Endometriosis intestinale

20. BOULTON R., et al.: *Ileal endometriosis masquerading as Crohn's ileitis*. J Clin Gastroenterol, 25 (1): 338-342, 1997.
 21. LA GRECA G., et al.: *Ileal endometriosis. A clinical case and review of the literature*. G Chir, 2000; 21 (1-2): 12-16.
 22. CAPPEL M.S., et al.: *Endometriosis of the terminal ileum simulating the clinical, roentgenographic, and surgical findings in Crohn's disease*. Am J Gastroenterol, 86 (8): 1057-1062, 1991.
 23. AGHA F.P., ELTA G., et al.: *Ileal endometriosis causing acute small bowel obstruction*. Mont Sinai J Med; 53: 497-500, 1986.
 24. VENABLE J.H.: *Endometriosis of the ileum: four causes with obstruction*. Am J Obstet Gynecol, 113: 1954-1956, 1972.
 25. PARR N.J., MURPHY C., et al.: *Endometriosis and the gut*. Gut 1988; 29: 1112-1115.
 26. SHAH M, et al.: *Intestinal endometriosis masquerading as common digestive disorders*. Arch Intern Med, 155: 977-980, 1995.
 27. CRANINX M., et al.: *Crohn's disease and intestinal endometriosis: an intriguing coexistence*. Eur J Gastroenterol Hepatol 12 (2): 217-221, 2000.
 28. TALLEY N., et al.: *Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome*. Gastroenterology, 101: 1927-1930, 1991.
 29. SCHWARTZ L., et al.: *Diagnostic imaging of adenexal masses*. J Reprod Med, 37: 63-67, 1992.
 30. DONIEC J.M., et al.: *Rectal endometriosis: high sensitivity and specificity of endorectal ultrasound with an impact for the operative management*. Dis Colon Rectum, 46 (12): 1667-1673, 2003.
 31. BOZDECH J. et al.: *Endoscopic diagnosis of colonic endometriosis*. Gastrointest Endosc, 38: 568, 1992.
-