

ENDOMETRIOSI

Dr Tommaso Bignardi
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

ENDOMETRIOSI E DOLORE PELVICO CRONICO (CPP)

- **1/3** delle pazienti sottoposte a LPS per **dolore pelvico cronico (CPP)**
- **5%** delle pazienti che non hanno storia di infertilità o CPP
- Disabilità, presentazioni in PS, e significativa riduzione della produttività



ENDOMETRIOSI E DOLORE

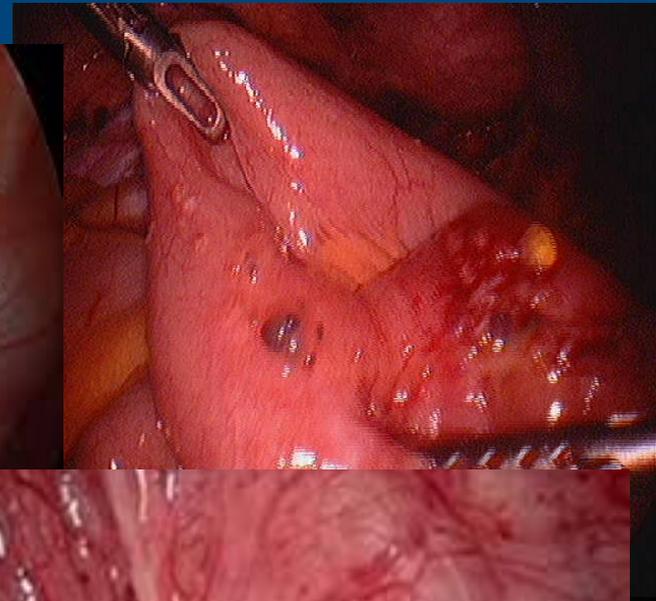
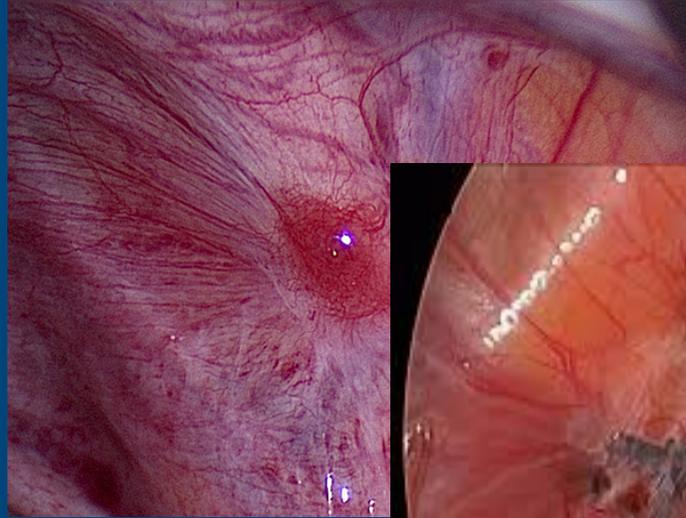
lesioni endometriotiche

Endometriosi
superficiale

Endometriosi
ovarica

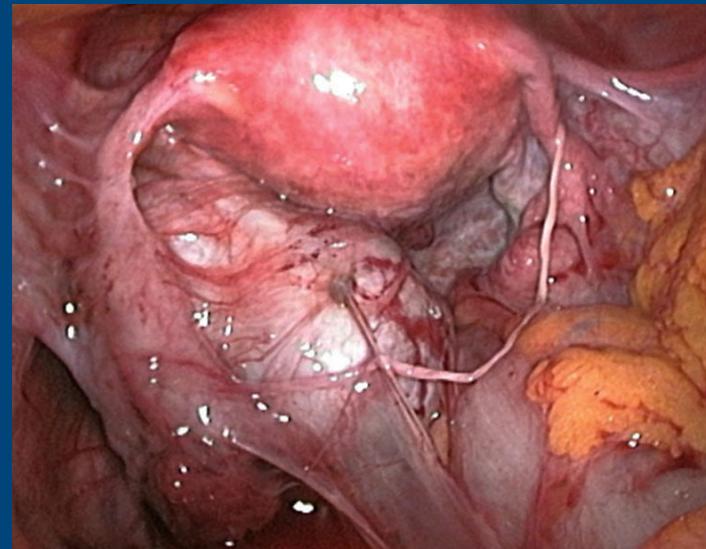
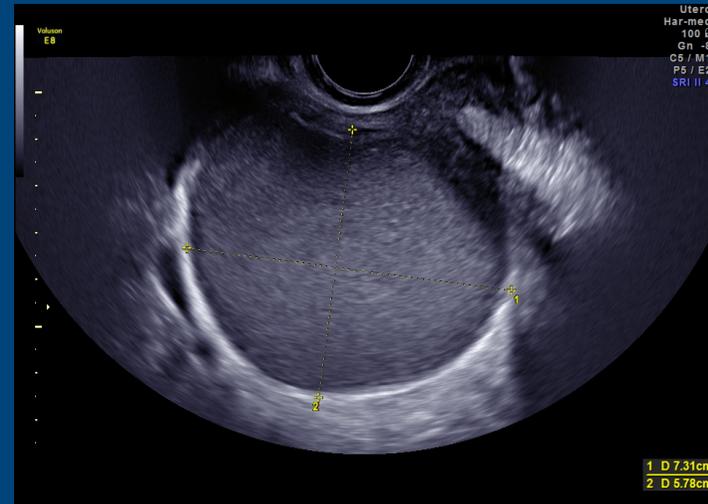
Endometriosi
profonda

ENDOMETRIOSI SUPERFICIALE



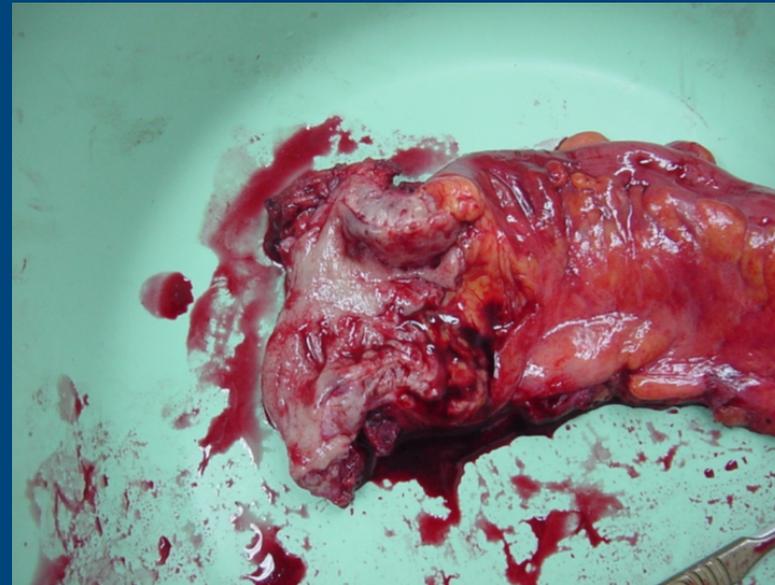
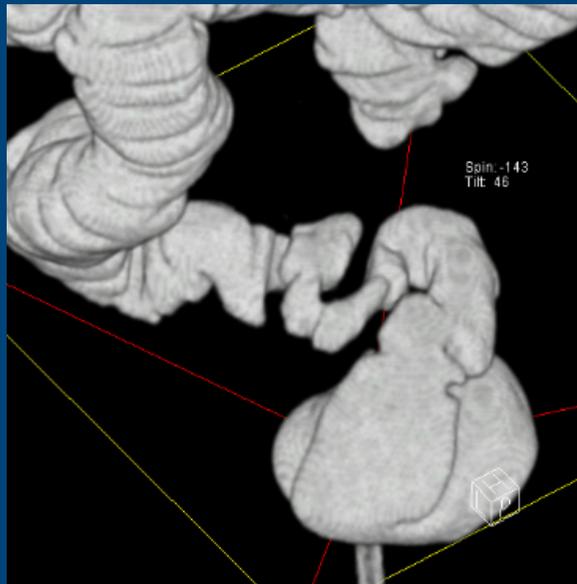
ENDOMETRIOSI OVARICA

- La presenza di **endometriomi** di per sè non correla con l'intensità della dismenorrea
- La **dismenorrea** è meno frequente nelle pazienti che hanno solo endometriomi rispetto ad altre localizzazioni



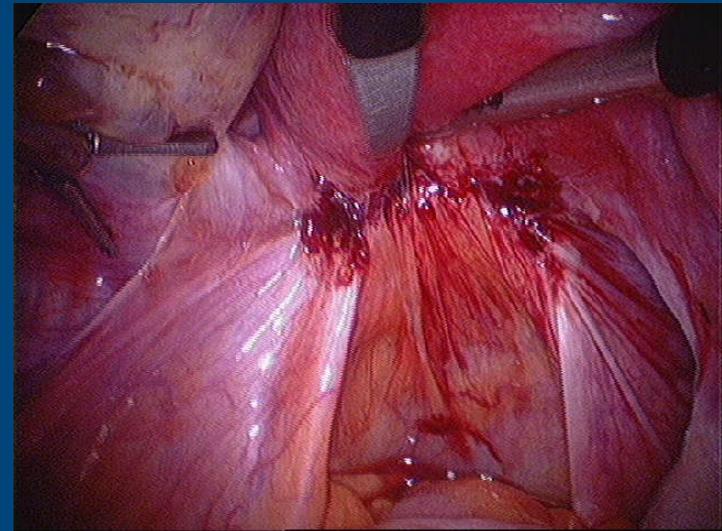
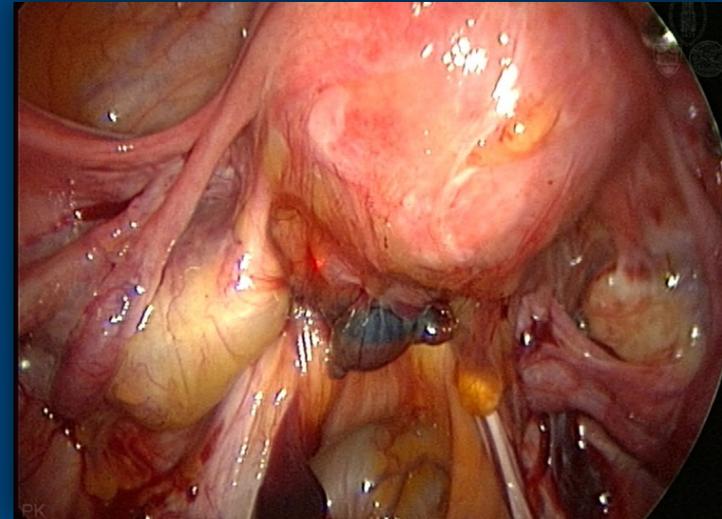
ENDOMETRIOSI PROFONDA

- L'endometriosi profonda (**deep infiltrating endometriosis, DIE**) è l'unico tipico di lesione più costantemente associata a CPP



SINDROME ADERENZIALE

- Risposta infiammatoria locale con formazione di **aderenze**
- Il ruolo di queste aderenze nella patogenesi del dolore endometrioso è poco compreso



TERAPIE DELL'ENDOMETRIOSI:

Analgesici

- Poca evidenza in letteratura sul loro utilizzo ed efficacia
- Sono il primo trattamento per la dismenorrea
- Spesso si rivelano inefficaci

TERAPIE DELL'ENDOMETRIOSI

Terapie ormonali (OCP, danazolo, progestinici, GnRH analoghi)

- Sopprimono la funzione ovarica
- Hanno efficacia paragonabile sul dolore
- I **progestinici** hanno azione antiangiogenica, immunomodulatoria e anti-infiammatoria
- La persistenza delle lesioni può spiegare la ricomparsa del dolore alla sospensione della terapia

TERAPIE DELL'ENDOMETRIOSI

Chirurgia

- Principio 'oncologico' del rimuovere tutte le lesioni
- Ricorrenza del dolore e re-intervento 50-60% entro 5-7 anni
- Pz 19-29 anni , oltre il 70% ha una seconda chirurgia
- 3 RCTs #131 pz, per il resto solo studi retrospettivi
- Riduzione riserva ovarica

TERAPIE DELL'ENDOMETRIOSI

Chirurgia

- 20% non ha beneficio dopo la chirurgia, più spesso hanno **endometriosi lieve o moderata**
- Trattamento **DIE** è quello che ha il maggiore potenziale di beneficio rispetto alle altre lesioni
- 25% delle pz con DIE vengono sottoposte a nuovo intervento per dolore
- LUNA e neurectomia presacrale risultati discordanti

ENDOMETRIOSI E DOLORE

- La localizzazione e l'estensione delle **lesioni** hanno poca correlazione con la localizzazione e l'intensità del **dolore**
- Un concetto fondamentale è che l'esperienza del dolore è dovuta ad **attività a livello del SNC**



ENDOMETRIOSI E SISTEMA NERVOSO

- Compressione o infiltrazione delle **terminazioni nervose** vicino alle lesioni
- NGF presente nelle lesioni
- Correlazione tra intensità della dismenorrea e TGF β 1 nelle terminazioni vicine alle lesioni (soprattutto DIE e lesioni superficiali rosse)



NEUROANGIOGENESI

- I neovasi sono innervati da fibre **sensitive** e **simpatiche**, perciò i fattori che agiscono sui vasi (es. VEGF, NGF) agiscono anche sulle terminazioni nervose vicine



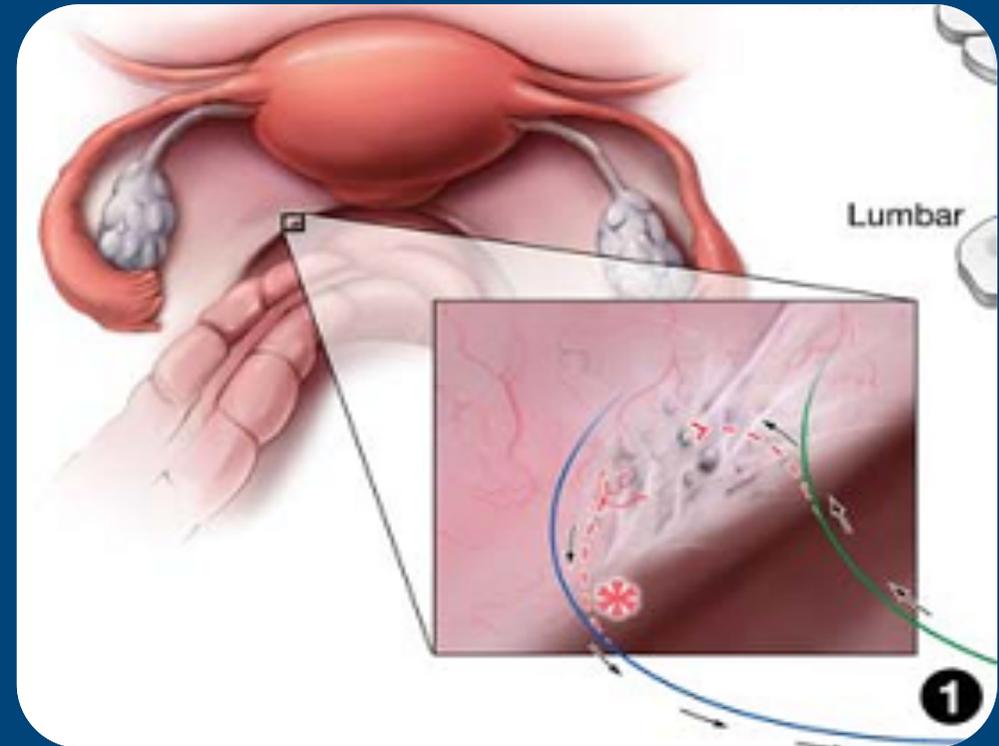
Le terminazioni nervose, come i vasi, vanno incontro a 'sprouting' e invadono le lesioni

NEUROANGIOGENESI

	NF (mean \pm SD/mm ²)	PGP9.5 (mean \pm SD/mm ²)	Sympathetic (mean \pm SD/mm ²)	Parasympathetic anti-VIP (mean \pm SD/mm ²)	Anti SP (mean \pm SD/mm ²)
Peritoneal		8.0 \pm 8.5 with low macrophage density and 24.6 \pm 17.5 with high macrophage density) (Tran et al., 2009)	Anti-TH 0.67 \pm 1.15 (Arnold et al., 2013)		6.56 \pm 2.78 (Arnold et al., 2013)
	6.7 \pm 3.7 (Tokushige et al., 2006a)	16.3 \pm 10.0 (Tokushige et al., 2006a)	Anti-TH 1.2 \pm 2.6 (Arnold et al., 2012)		4.0 \pm 3.2 (Arnold et al., 2012)
	5.2 \pm 4.7 and 5.4 \pm 5.2 in the proliferative and secretory phase, respectively) (Wang et al., 2011)	14.9 \pm 11.2 and 15.9 \pm 10.2 in the proliferative and secretory phase, respectively) (Wang et al., 2011)			
DIE	17.5 \pm 12.8 (Wang et al., 2009b)	67.6 \pm 65.1 (Wang et al., 2009b)	Anti-TH 8.4 \pm 4.8 (Wang et al., 2009b)	9.5 \pm 5.2 (Wang et al., 2009b)	6.7 \pm 4.1 (Wang et al., 2009b)
Bowel	51.9 \pm 28.1 (Wang et al., 2009a)	174.8 \pm 91.7 (Wang et al., 2009a)	Anti-NPY 28.8 \pm 15.0 (Wang et al., 2009a)	26.8 \pm 15.6 (Wang et al., 2009a)	21.6 \pm 11.0 (Wang et al., 2009a)
Rectal	49.0 \pm 19.2 (Wang et al., 2009a)	171.0 \pm 97.6 (Wang et al., 2009a)	Anti-NPY 24.6 \pm 16.7 (Wang et al., 2009a)	23.8 \pm 13.6 (Wang et al., 2009a)	25.3 \pm 19.2 (Wang et al., 2009a)
Ovarian	5.1 \pm 0.9 (Tokushige et al., 2010)	55.6 \pm 11.8 (Tokushige et al., 2010) 0.72 \pm 1.36 (Zhang et al., 2010a)	Anti-NPY 31.0 \pm 3.5 (Tokushige et al., 2010)	7.8 \pm 2.2 (Tokushige et al., 2010)	15.1 \pm 2.7 (Tokushige et al., 2010)

SENSIBILIZZAZIONE PERIFERICA

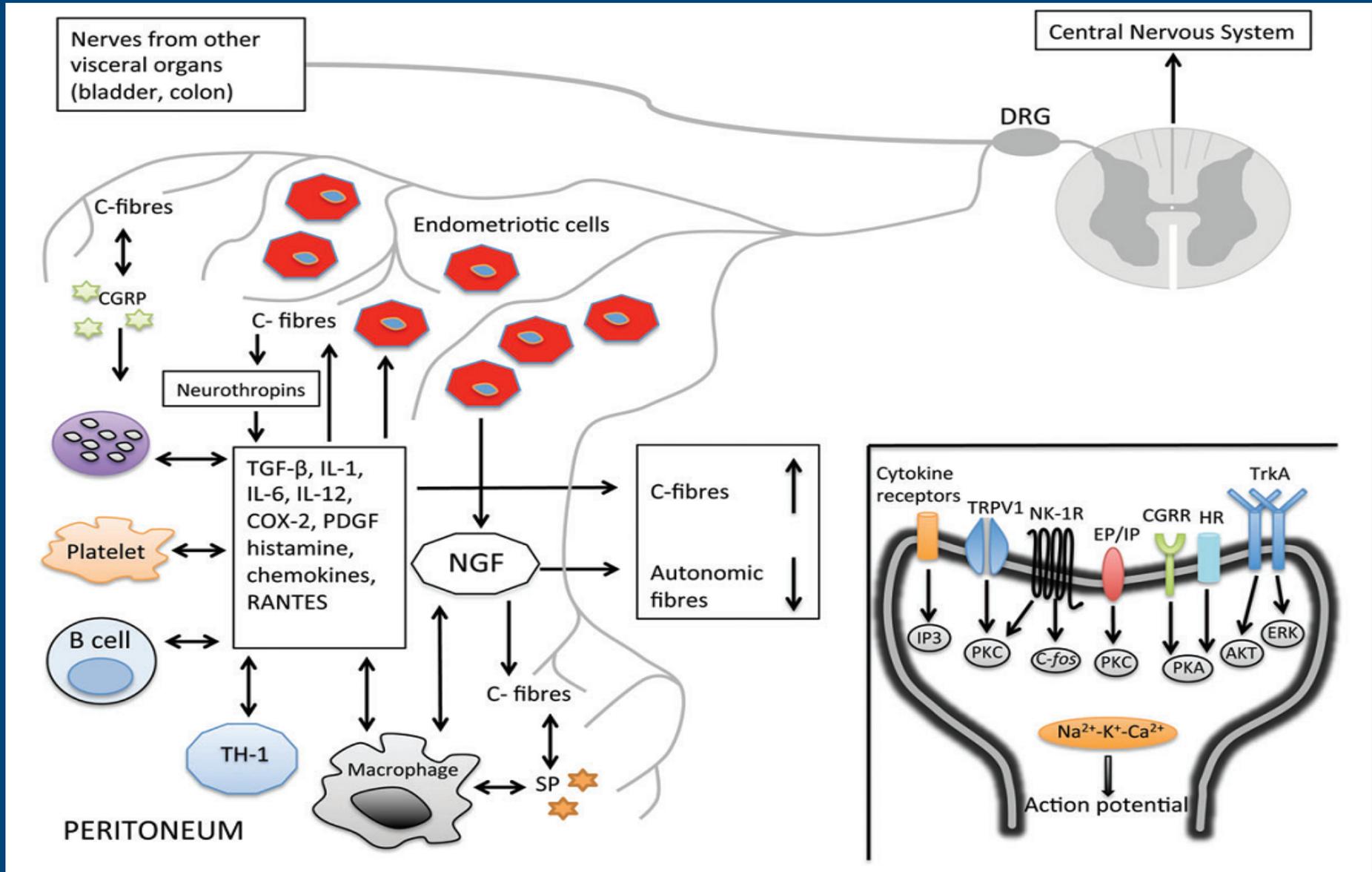
- Lo 'sprouting', sensibilizza le fibre sensitive, per cui la loro attività spontanea in assenza di stimolo è maggiore e si riduce la loro soglia di risposta allo stimolo



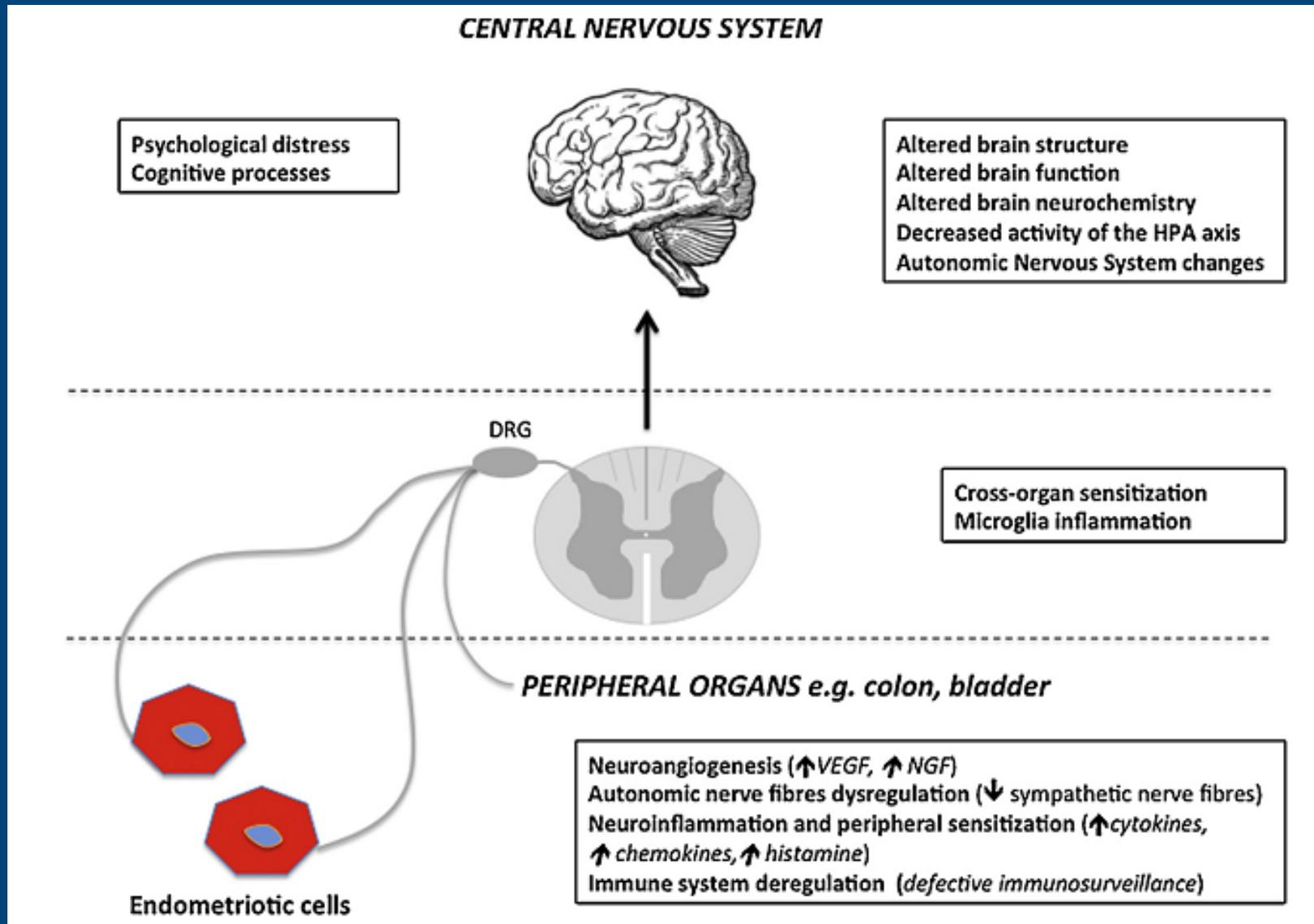
SENSIBILIZZAZIONE PERIFERICA

- **fibre-c** nocicettive
- Rilasciano sostanza-P, tachichinine, somatostatina, ossido nitrico e altri fattori che possono aumentare la risposta infiammatoria (**'infiammazione neurogena'**)
- Si possono sensibilizzare

'TWO-WAY COMMUNICATION'

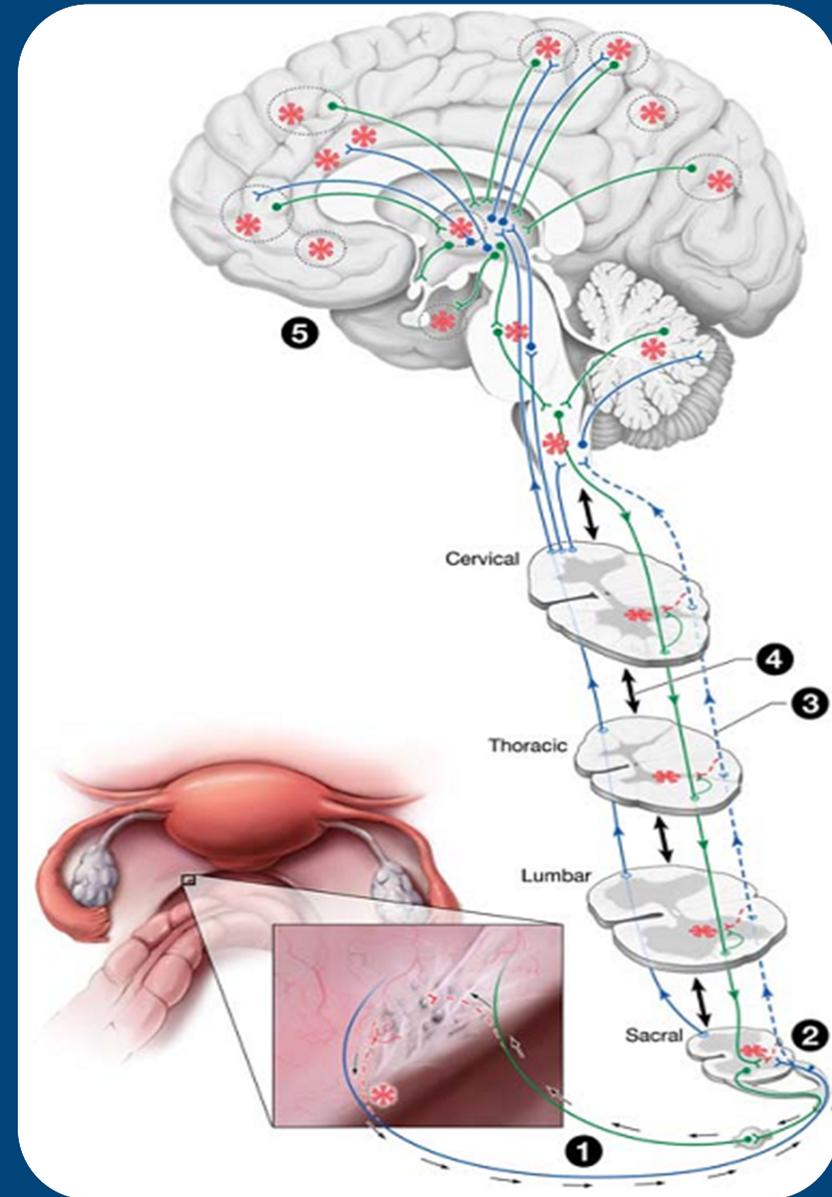


SENSIBILIZZAZIONE 'CROSS-ORGAN'



SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE

- Aumento dell'eccitabilità del SNC, che causa risposte esagerate a stimoli normali
- Indotta dalla sensibilizzazione periferica, e mantenuta dai continui input al SNC provenienti dalle fibre afferenti sensitive sensibilizzate



ESTRADIOLO E DOLORE

- L'estradiolo può modificare la sensibilità dei **neuroni sensitivi periferici**, nonché modificare l'attività delle fibre simpatiche sui questi neuroni
- L'estradiolo può modulare l'**attività neuronale centrale** negli stati di dolore
- Esempio, i livelli circolanti di estradiolo alterano l'attività del **talamo** nel processare l'informazione proveniente dall'apparato riproduttivo, dal colon e dalla cute

ENDOMETRIOSI E DOLORE: NUOVE TERAPIE

- **Nuove terapie** che possano avere un effetto finale di tipo 'neuronal'

amitriptilina, gabapentin

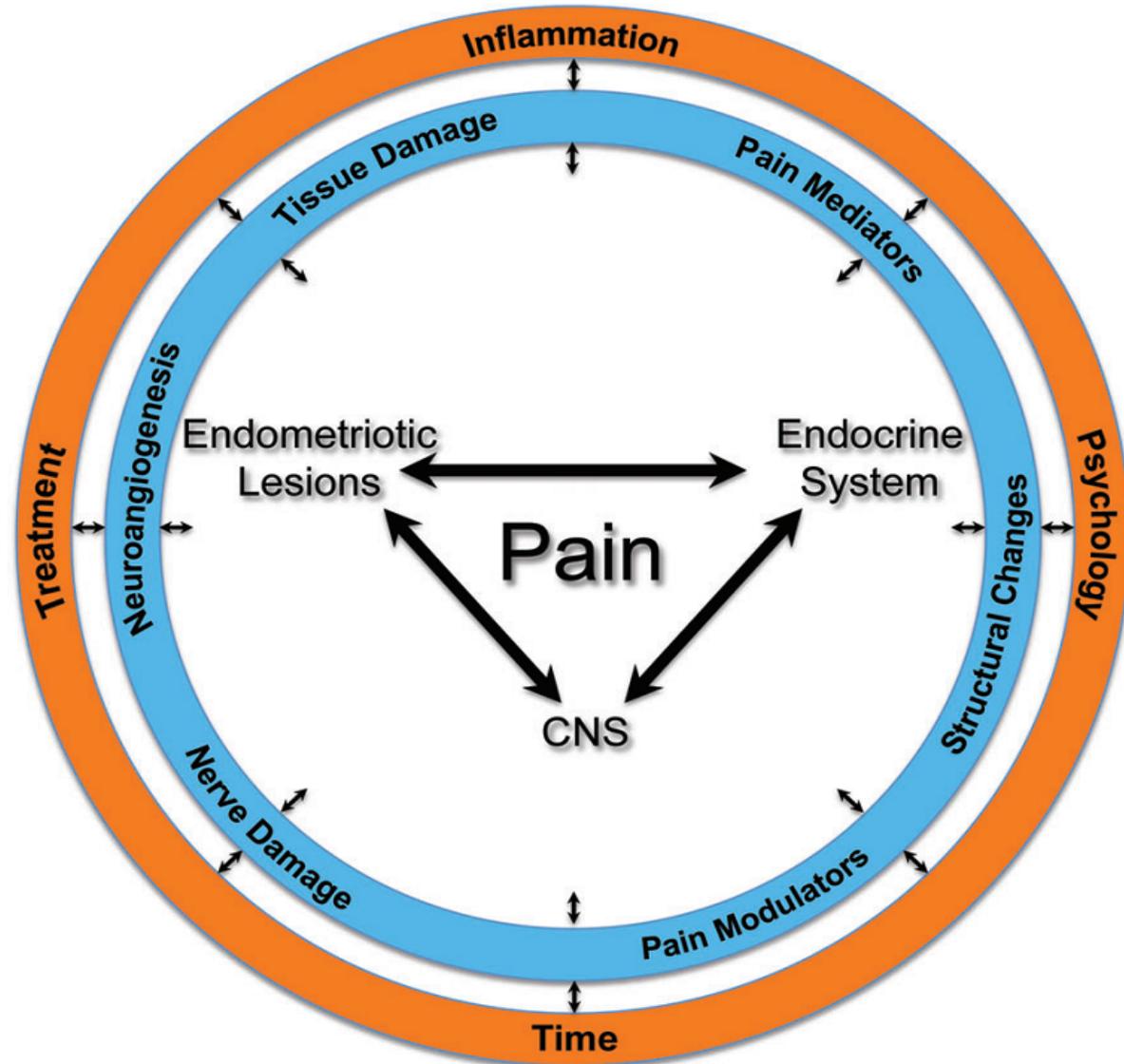
inibitori dell'angiogenesi (cabergolina, VEGF blockers)

fattori di crescita/infiammazione

sistema endocannabinoide (es. PEA)

- **Strategie multi-terapeutiche** comunemente usate nella gestione del dolore cronico

Drugs		Somatic		Situational	
Primary analgesics NSAIDS acetaminophen opioids	Adjuvants antihistamines laxatives neuroleptics phenothiazines	Simple heat cold exercise massage vibration relaxation sleep	Invasive ablative surgery excisional surgery bilateral salpingo- oophorectomy hysterectomy lysis of adhesions neurectomy nerve block dorsal column stimulation local ganglion blocks radiation brain stimulation brain focal ablation	Clinician education attitude clinic arrangement	Interactive hypnosis biofeedback support groups advocacy groups networking self-help groups
Hormonal treatments corticosteroids sex steroids	Routes oral intravenous intramuscular intraperitoneal buccal sublingual intranasal vaginal rectal topical transdermal epidural intrathecal	Minimally invasive physical therapy botulinum toxin A traction manipulation local anesthesia TENS acupuncture ultrasound		Self meditation art poetry music theatre diet herbals virtual reality sports humor gardening aroma therapy religion pets	Structured settings group therapy family counseling job counseling cognitive therapy behavioral therapy psychotherapy multidisciplinary clinic



TAKE HOME MESSAGES

- Le pazienti con endometriosi riferiscono un **largo spettro di sintomatologia dolorosa**
- Il **trattamento attuale** spesso si rivela **insoddisfacente** perchè si focalizza sul trattamento o l'eliminazione delle lesioni endometriosiche
- Ruolo cruciale l'attività dei **nervi sensitivi** ed **autonomici** sui neuroni del midollo spinale e dell'encefalo

TAKE HOME MESSAGES

- Focus: **lesioni** → **dolore**
- Il dolore associato all'endometriosi andrebbe meglio inquadrato nel contesto del **dolore cronico** in generale, e delle 'functional pain syndromes'



...GRAZIE!