

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di ricerca in Scienze Ostetriche e Ginecologiche

Ciclo XXII

STUDIO RETROSPETTIVO PER LA VALUTAZIONE DELL'ENDOMETRIOSI  
COME FATTORE DI RISCHIO PER LA PATOLOGIA IPERTENSIVA IN  
GRAVIDANZA

Coordinatore:  
Chiar.mo Prof. Alberto Bacchi Modena

Tutor:  
Dott. Giuseppe Ghirardini

Dottorando: Dott. Carlo Alboni

## INDICE

1. INTRODUZIONE	pag. 3
2. OBIETTIVI E RAZIONALE DELLO STUDIO	pag. 6
3. MATERIALI E METODI	pag. 8
4. RISULTATI	pag. 14
5. DISCUSSIONE	pag. 21
6. CONCLUSIONI	pag. 29
7. BIBLIOGRAFIA	pag. 31

## **1. INTRODUZIONE**

L'ONU ha stimato che nel mondo 150 milioni di donne soffrono di endometriosi, 14 milioni delle quali nell'Unione europea e circa 3 milioni in Italia.

L'endometriosi è una malattia progressiva benigna provocata dalla presenza di tessuto endometriale in sedi anomale al di fuori della cavità uterina (endometrio ectopico).

La maggior parte delle localizzazioni delle lesioni endometriosiche ha sede a livello pelvico (ovaie, peritoneo, setto retto-vaginale, legamenti utero-sacrali, vescica e intestino) e più raramente in altri organi e tessuti al di fuori della pelvi (ombelico, vulva, polmoni) (1).

Si tratta di una malattia tipicamente caratteristica dell'età feconda, poiché l'endometrio ectopico risente, come la normale mucosa uterina, degli stimoli da parte degli ormoni ovarici.

Dal punto di vista macroscopico la malattia può apparire sottoforma di millimetriche lesioni del peritoneo pelvico, cisti ovariche a contenuto ematico (endometrioma ovarico), noduli retro peritoneali e/o a carico delle strutture di sostegno dell'utero e può produrre fibrosi e aderenze tenaci tali

da sovvertire la normale anatomia dell'apparato riproduttivo della donna.

(2)

La malattia è causa frequente di una sintomatologia dolorosa che comprende:

- dismenorrea severa ( dal 30 al 90% dei casi),
- dolore pelvico cronico non ciclico ( dal 26 al 60% dei casi),
- dispareunia profonda (dal 16 al 45% dei casi)
- dolori ovulatori
- sintomi ciclici o perimestruali associati o meno a sanguinamento (dischezia, disuria, stranguria) (3).

È stata riportata una stretta associazione tra endometriosi ed infertilità con una più elevata prevalenza di endometriosi tra le donne infertili (48%) rispetto alle pazienti fertili (5%) (4).

In Italia su 42535 dimissioni per infertilità, 1390 donne (3,2%) sono state dimesse con diagnosi di endometriosi (Ministero della Salute, 2002) e in Europa l'indicazione di procreazione medicalmente assistita per endometriosi raggiunge l'8,5% dei casi (registro dell'European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2000).

Lo studio di tale patologia è di norma rivolto alla definizione della eziopatogenesi , peraltro tutt'ora incerta, delle tecniche diagnostiche o della strategia terapeutica. Grande spazio nella letteratura scientifica è inoltre occupato dall'argomento endometriosi-infertilità ma poco si conosce degli eventuali effetti che la patologia può determinare sulla gravidanza una volta insorta.

Circa il 10% delle gravidanze è complicato da innalzamento dei valori di pressione arteriosa (5) che insieme all'emorragia ostetrica, gli eventi trombo embolici e le infezioni ostetriche risulta essere fra le maggiori cause di mortalità materna (6).

L'ipertensione gestazionale è l'innalzamento della pressione arteriosa (pressione diastolica  $\geq 90$  mmHg e di sistolica  $\geq 140$  mmHg ) che si instaura dopo la 20<sup>a</sup> settimana di gestazione e si risolve entro tre mesi dal parto, in una donna precedentemente normotesa. L'ipertensione gestazionale complica il 4% di tutte le gravidanze e il 15% delle gravidanze gemellari nelle popolazioni occidentali; vi è una probabilità del 15-25% che l'ipertensione evolva verso la preeclampsia e che ciò accada con maggior frequenza (45-50%) se l'ipertensione compare entro la 34<sup>a</sup> settimana di gestazione (7). Si definisce preeclampsia il riscontro di valori pressori  $\geq 140/90$  mmHg associati a valori di proteinuria  $\geq 300$  mg nelle urine delle 24 ore o di un rapporto proteinuria/creatinina  $\geq 30$  mg/mmol. Si stima che l'incidenza della preeclampsia sia dell' 1-2% sul totale delle gravide e del 20-25% sul totale delle gravide ipertese (6).

Nell'85% dei casi l'ipertensione gestazionale e la preeclampsia colpiscono pazienti primigravide, mentre il rischio è dimezzato nelle pazienti pluripare; un'anamnesi positiva per ipertensione o preeclampsia in precedenti gravidanze aumenta fino a 10 volte il rischio di sviluppare nuovamente la malattia. L'incidenza di queste patologie aumenta con l'età materna ed è circa doppia nelle donne quarantenni rispetto alle ventenni; l'eccessivo peso pregravidico, così come un eccessivo incremento ponderale durante

la gravidanza, ne aumentano il rischio. Altri fattori di rischio sono rappresentati dall'ipertensione cronica, l'insufficienza renale cronica, il diabete mellito e gravidanze multiple (6).

La preeclampsia ha un eziopatogenesi multifattoriale che comprende fattori immunologici, predisposizione genetica e fattori vascolari (6,8). Un ruolo chiave lo ricoprono l'inadeguata modificazione strutturale delle arterie spirali della decidua e del miometrio in fase di placentazione e il danno ischemico placentare (9,10).

## **2. OBIETTIVI E RAZIONALE DELLO STUDIO**

Come già citato l'endometriosi è una patologia cronica che colpisce donne in età fertile e che determina, oltre alle classiche lesioni macroscopiche, una serie di modificazioni funzionali e strutturali delle componenti dell'apparato genitale spesso non visibili all'esame endoscopico macroscopico.

Molti autori, ad esempio, hanno studiato le modificazioni biochimiche dell'ambiente endouterino nelle pazienti affette da endometriosi causate da alterazioni della mucosa endometriale senza apparenti conseguenze sulla sua struttura istologica (11-17).

Queste anomalie riguardano le numerose componenti che veicolano i segnali inter ed intracellulari in grado di guidare e regolare le modificazioni che, ad esempio, consentono alla mucosa endometriale di prepararsi in fase secretiva avanzata all'impianto del prodotto del concepimento.

Le modificazioni riguardano quantità e tipologia delle citochine e chemochine, dei fattori della cascata della coagulazione, di fattori chemotattici in grado di richiamare le cellule dell'infiammazione ed di fattori di crescita prodotti fisiologicamente in diverse fasi della modificazione tissutale (11,14,15,18).

La patologia di base determina inoltre modificazioni sistemiche, non solo utero-ovariche, per la condizione di flogosi cronica associata alla presenza di tessuto endometrioso in grado di resistere ai tentativi di normale controllo da parte del sistema immunitario. Si ipotizza infatti che anche la ridotta capacità di azione del sistema immunitario della paziente possa essere parte della eziopatogenesi della endometriosi stessa (19).

Il fluido peritoneale delle pazienti affette da endometriosi è stato caratterizzato per il suo alto contenuto di sostanze mediatrici dell'infiammazione (prostaglandine, interleuchine, cellule come i macrofagi, auto-anticorpi) rispetto ai controlli sani. Anche questo contribuisce a creare una patologia associata ad un processo immuno-infiammatorio cronico.(11,20).

Le conseguenze delle alterazioni macroscopiche, cellulari e umorali rilevate nelle portatrici della malattia sono state indagate prevalentemente per quanto riguarda i suoi effetti preconcezionali : sterilità-ipofertilità e dolore cronico.

Il nostro studio si pone come obiettivo di valutare retrospettivamente se le alterazioni esistenti rispetto alla paziente sana possono determinare conseguenze anche sulla gravidanza una volta che sia insorta.

Alcune delle principali patologie ostetriche (ipertensione gestazionale, preeclampsia, IUGR, parto pretermine) hanno processi eziopatogenetici che comprendono alterazione del normale processo di placentazione (maturazione e rimodellamento dell'ambiente endouterino e nello specifico della mucosa endometriale nel suo processo di decidualizzazione) (14-16,18,21), della modificazione della condizione di "stato di infiammazione" e dell'alterazione della componente di "tolleranza immunologica" che l'organismo materno mette in atto al momento del concepimento.

Lo studio quindi si pone come obiettivo di valutare la relazione eventuale esistente fra la malattia e :

- l'ipertensione gestazionale e la preeclampsia
- il parto pretermine
- il ritardo di crescita intrauterino (IUGR)

obiettivi secondari sono gli altri outcome ostetrici riguardanti

- la modalità del parto
- i tempi del travaglio di parto
- modalità del secondamento e perdita ematica postpartum
- la vitalità del neonato alla nascita

### **3. MATERIALI E METODI**

#### **Disegno dello studio e definizioni**

Per la realizzazione della ricerca in oggetto è stato costruito uno studio retrospettivo caso-controllo (1:3) che analizzasse l'outcome ostetrico di



gravidanze insorte in pazienti con precedente diagnosi istologica di endometriosi.

Per la costituzione della popolazione oggetto dello studio sono stati formati due gruppi di pazienti: un gruppo “caso” ovvero le pazienti affette da endometriosi accertata , ed un secondo gruppo di controllo.

Sono state inizialmente incluse tutte le pazienti che presentavano diagnosi istologica di endometriosi dimesse dal reparto di Ginecologia del Nuovo Ospedale Civile di Sassuolo nel periodo compreso fra il 1° gennaio 2004 al 31 dicembre 2008 sulla base dell’analisi dei dati correlati alla patologia endometriosica della Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO).

I dati anagrafici di 222 pazienti con diagnosi di endometriosi sono stati quindi incrociati con il database computerizzato del Certificato di Assistenza al Parto (CedAP) per ottenere un gruppo “CASO” (36 pazienti) costituito da donne che avessero partorito successivamente alla diagnosi di patologia endometriosica. Si è proceduto al contatto telefonico diretto nei casi di omonimia.

Successivamente è stato individuato il cosiddetto “GRUPPO CONTROLLO”, costituito da 120 pazienti che hanno partorito nella medesima struttura ospedaliera nel medesimo periodo di tempo e che, come unico criterio di esclusione, non avessero precedente anamnesi patologica remota positiva per endometriosi.

La selezione delle pazienti appartenenti al gruppo controllo è stata condizionata dalla necessità di ridurre al minimo il possibile fattore di confondimento legato alla variabile “età”: l’età della gestante è stato

dimostrato essere un fattore fondamentale per l'incidenza della patologia ostetrica, ed essendo l'età delle pazienti affette da endometriosi mediamente più elevata della media delle pazienti gravide non affette da tale patologia (1), abbiamo cercato di selezionare in modo cieco, per quanto riguarda l'anamnesi ostetrica e l'esito della gravidanza, un gruppo di pazienti aventi in media la stessa età delle pazienti del gruppo "caso". La selezione è avvenuta in modo casuale prendendo ogni età delle pazienti affette e selezionandone 3 della stessa età ( o la media delle tre ) per il gruppo "controllo".

Il risultato di tale sistema ci ha garantito che l'incidenza maggiore o minore di patologia ostetrica non potesse essere determinata dal fattore età ma, eventualmente, da altre variabili oggetto di studio.

Successivamente alla costituzione dei due gruppi si sono riesaminate le condizioni di inclusione nei gruppi stessi: le pazienti del gruppo controllo non avevano diagnosi precedente di endometriosi e , intervistate telefonicamente, neppure sintomatologia ( presa in considerazione nei 6 mesi precedenti l'insorgenza della gravidanza per ridurre il bias del "fattore memoria") e/o sospetto diagnostico strumentale (es. ecografia pelvica con dubbio di endometriosi) riferibile a tale patologia .

La raccolta dei dati è stata eseguita con la compilazione di una tabella di Excel che raggruppava le caratteristiche del campione e le variabili specifiche per ogni outcome oggetto di studio.

Per la caratterizzazione del campione in entrambi i gruppi sono state analizzate variabili anamnestiche e relative all'attuale gravidanza.

Sono stati valutati l'età, il peso espresso in kilogrammi e l'altezza espressa in metri per il calcolo del body max index (BMI kg/m<sup>2</sup>).

E' stata registrata l'attitudine al fumo suddividendo le donne in due categorie: "fumatrici" e "non fumatrici"; la nazionalità, distinguendo la categoria "italiane" dalla categoria "straniere" e il grado d'istruzione, ordinando le pazienti, ognuna secondo il proprio titolo di studio, in "senza titolo o licenza elementare", "scuole medie inferiori", "scuole medie superiori" e "laurea o laurea breve".

L'attenzione si è rivolta in secondo luogo all'anamnesi ostetrica remota per valutare la parità, vale a dire il numero delle gravidanze totali, gli aborti, i parti pretermine e le gravidanze portate a termine.

Dall'anamnesi patologica remota delle pazienti sono stati ricavati dati riguardo la presenza di patologie preesistenti : diabete mellito di tipo I e II, ipertensione cronica.

Dai dati clinici della cartella ostetrica non è stato possibile però distinguere i diversi stadi di patologia endometriosica (I-IV secondo la Classificazione dell'American Society of Reproductive Medicine - ASRM) (22) e tipi di endometriosi (peritoneale superficiale – ovarica – profonda) (23). Anche l'intervista telefonica non ha prodotto il risultato sperato poiché spesso le pazienti non possedevano documentazione descrittiva dell'intervento subito ma solo la dicitura dell'atto operatorio e l'esame istologico che però non consentono, da soli, di determinare/escludere la presenza di altre localizzazioni endometriosiche addominali o pelviche non oggetto di quell'atto chirurgico specifico.

La raccolta dei dati è continuata nell'esame dell'ultima gravidanza, cioè, per il gruppo "caso", quella insorta dopo la diagnosi e l'intervento per endometriosi. Sono state analizzate le seguenti variabili:

- la modalità di insorgenza della gravidanza, distinguendo le gravidanze spontanee da quelle ottenute dopo il ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) : Fertilizzazione In Vitro con Embryo Transfer (FIVET), Iniezione Intracitoplasmatica dello Spermatozoo (ICSI), l'inseminazione intrauterina (IUI);
- l'insorgenza del diabete gestazionale, positività al test di carico di glucosio (curva e/o minicurva ) eseguito tra la 24<sup>a</sup> e la 34<sup>a</sup> settimana di gestazione
- la presenza di valori patologici della pressione arteriosa in gravidanza in pazienti normotese al di fuori della gravidanza:
  - ipertensione gestazionale: rialzo della pressione arteriosa sistolica uguale o superiore a 140 mmHg e della pressione diastolica uguale o superiore a 90 mmHg insorto dopo la 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza
  - preeclampsia: i cui criteri diagnostici includono la contemporanea comparsa nella seconda metà della gravidanza (20<sup>a</sup> settimana di gestazione) di ipertensione arteriosa, edemi e proteinuria (presenza di proteine nelle urine, i cui valori superano i 0.3 grammi/l);

Per ogni paziente sono state successivamente esaminate tutte le variabili riguardanti il parto e i suoi esiti, in particolare:

- l'epoca gestazionale al momento del parto, espressa in settimane e giorni di amenorrea o gestazione in caso di ridatazione ecografica;
- la tipologia di espletamento del parto, distinguibile in “parto vaginale spontaneo”, “parto vaginale operativo” o “taglio cesareo”;
- la durata degli stadi del travaglio di parto (periodo dilatante e del periodo espulsivo) rilevabile attraverso l'avvenuta compilazione del partogramma; la modalità e il timing (minuti dall'espulsione del feto) del secondamento, distinto tra “secondamento spontaneo” e “secondamento manuale o complicato-operativo”
- la perdita ematica postpartum espressa in millilitri (mL o equivalenti centimetri cubi - cc);
- il peso del neonato alla nascita espresso in grammi;
- il benessere fetale alla nascita attraverso l'indice di Apgar del neonato al 1°, al 5° e al 10° minuto di vita.

### **Analisi statistica**

I dati raccolti sono stati analizzati utilizzando il test Chi-quadro (test esatto di Fischer per i campioni con dati ridotti) per il confronto delle percentuali di ciascuna variabile tra i casi “endometriosi” e il gruppo controllo.

#### **4. RISULTATI**

L'età delle pazienti del gruppo "CASO" è in media di 32.5 anni ( $\pm 3.7$ ), valore che non differisce dall'età media del "GRUPPO CONTROLLO" che è di 32.0 anni ( $\pm 4.6$ ) [Tab. 1]; il fattore età quindi non determina una distorsione dei risultati sulla incidenza della patologia ostetrica nei due gruppi e li rende confrontabili.

Le pazienti reclutate di entrambi i gruppi hanno un BMI che le classifica come donne "normopeso", in quanto nel gruppo endometriosi il valore è di 22.9 ( $\pm 3.1$ ), mentre nel gruppo controllo è rispettivamente di 23.0 ( $\pm 4.9$ ) [Tab.1]: si esclude così che la variante obesità, a cui è correlata l'aumentata incidenza di diverse patologie quali il diabete e la macrosomia e la maggior incidenza di tagli cesarei, possa influenzare l'esito dell'analisi statistica.

La percentuale di donne fumatrici all'interno dei due gruppi analizzati non differisce in modo statisticamente significativo ( $P=0.665$ ): nel gruppo endometriosi le fumatrici rappresentano l'8.3%, mentre nel gruppo controllo il 10.8% [Tab.1].

L'omogeneità delle pazienti selezionate si evidenzia anche nell'incidenza del diabete gestazionale, che caratterizza il 2.5% circa di entrambi i gruppi. Le donne prese in esame sono per la maggior parte italiane, soprattutto nel gruppo dei casi dove rappresentano il 91.7%; la percentuale di straniere è superiore nel gruppo controllo, anche se non in

modo significativo: rappresentano il 18.4%, contro l'8.3% del gruppo delle pazienti affetta da endometriosi [Tab. 1].

Le donne del gruppo endometriosi hanno una maggiore probabilità di essere primigravide (69.4%), mentre nel gruppo controllo si riscontra un numero maggiore di plurigravide (44.1% vs 30.5%) e una maggiore incidenza del numero di aborti (25.8%) [Tab. 1].

Tab. 1. CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE

	<b>Endometriosi</b>	<b>Gruppo controllo</b>	<b>Pvalue*</b>
<b>Età</b>	32.5 ± 3.7	32.0 ± 4.6	
<b>BMI</b>	22.9 ± 3.1	23.0 ± 4.9	
<b>Fumo (%)</b>	8.3	10.8	0.665
<b>Diabete gestaz.(%)</b>	2.7	2.5	0.926
<b>Parità 0 (%)</b>	69.4	55.8	0.512**
<b>Parità ≥1 (%)</b>	30.6	44.2	0.512**
<b>Aborti (%)</b>	11.1	25.8	0.630**
<b>Italiane (%)</b>	91.7	81.6	0.151
<b>Straniere (%)</b>	8.3	18.4	0.151

\* P value statisticamente significativo se <0.05

\*\* Test di Fisher

Nella nostra casistica il grado di istruzione risulta distribuito in modo differente nei due gruppi: le pazienti affette da endometriosi sono donne laureate nel 30.5% contro il 21.6% del gruppo controllo e non è stato registrato nessun caso di licenza elementare o assenza di titolo di studio [Tab. 2].

Tab. 2 LIVELLO DI ISTRUZIONE

<b>TITOLO DI STUDIO</b>	<b>Endometriosi</b>	<b>Gruppo controllo</b>
<b>Nessun titolo o licenza elementare</b>	0%	3.4%
<b>Scuole medie inferiori</b>	25%	25%
<b>Scuole medie superiori</b>	44,5%	50%
<b>Laurea o laurea breve</b>	30,5%	21.6%

Tutte le donne facenti parte del gruppo endometriosi hanno subito un intervento chirurgico laparoscopico a causa della patologia endometriosica e il 25% di queste pazienti è riuscita ad ottenere una gravidanza solo dopo essere ricorsa alla PMA (Procreazione Medicalmente Assistita). Risulta inequivocabile che vi sia una maggior incidenza di problemi legati all'infertilità per le donne affette da endometriosi rispetto al gruppo di controllo (3.3%) [Tab. 3]. La totalità delle pazienti che ha ottenuto la



gravidanza con tecnica di PMA, nel gruppo di controllo, ha dichiarato che non è stato possibile definire una causa precisa per tale condizione e sono state pertanto classificate come infertilità idiopatica.

Tab. 3. INFERTILITA' E PROCREAZIONE ASSISTITA

<b>INFERTILITA'</b>	<b>Endometriosi</b>	<b>Gruppo controllo</b>
<b>Frequenza totale</b>	25%	3.3%
<b>PMA</b>	25%	3.3%

Test di Fisher = 0.000

L'epoca di espletamento del parto nel gruppo endometriosi è significativamente inferiore rispetto al gruppo controllo; risulta essere in media di 38.6 settimane di gestazione ( $\pm 1.5$ ;  $P = 0.033$ ), mentre quella del gruppo controllo è stimata intorno alle 39.5 ( $\pm 1.3$ ) settimane [Tab. 4].

La modalità dell'espletamento del parto è risultata significativamente differente nei due gruppi: le pazienti con precedente diagnosi di endometriosi hanno eseguito un taglio cesareo (TC) nel 27.8% mentre nel gruppo controllo il TC rappresenta solamente il 7.5% dei casi. All'interno di quest'ultimo gruppo poi risulta essere lievemente maggiore l'eventualità di ricorrere al parto vaginale operativo (5%), anche se il parto vaginale spontaneo è quello più rappresentato (87.5%) [ Tab. 4].

Tab. 4. IL PARTO

	<b>Endometriosi</b>	<b>Gruppo controllo</b>	<b>Pvalue</b>
<b>Epoca del parto (w)</b>	38.6 ± 1.5	39.5 ± 1.3	0.033
<b>Parto vaginale spontaneo (%)</b>	69.4	87.5	0.007*
<b>Parto vaginale operativo (%)</b>	2.8	5	0.007*
<b>Taglio cesareo (%)</b>	27.8	7.5	0.007*
<b>Peso neonato (gr)</b>	3235 ± 444	3266 ± 390	0.687
<b>Apgar al 1'</b>	9	9	0.941
<b>Apgar al 5'</b>	9	9	0.317

\* Test di Fisher

Gli outcome ostetrici fetali, che comprendono il peso del neonato alla nascita e il punteggio di Apgar, risultano invece pressoché equivalenti: nel gruppo dei casi il peso alla nascita è in media di 3235 gr (± 444) , mentre è di 3266 (± 390) nel gruppo controllo.

La durata del primo stadio del travaglio di parto differisce in modo significativo tra i due gruppi, poichè risulta più lungo di circa un' ora per le pazienti del gruppo endometriosi (233 minuti ± 114) rispetto al gruppo di controllo (170 minuti ± 101) [ Tab. 5].

La durata del periodo espulsivo è invece statisticamente non differente nei due gruppi: è stimato in media di 30 minuti per il gruppo dei casi e di 24 minuti per il gruppo controllo.

Tab. 5. TEMPI DEL TRAVAGLIO

	<b>Periodo dilatante (minuti)</b>	<b>Periodo espulsivo (minuti)</b>
<b>Endometriosi</b>	233 ± 114	30 ± 18
<b>Gruppo controllo</b>	170 ± 101	24 ± 16
<b>P value</b>	0.004	0.099

Ulteriori differenze si riscontrano nell'analisi dei tempi e della modalità del secondamento poiché nelle pazienti del gruppo endometriosi è stata rilevata una probabilità del 27.7% di andare incontro ad un secondamento manuale o comunque complicato ed a questo si associa una differenza di perdita ematica post-partum che non è statisticamente rilevante, ma risulta comunque in media superiore rispetto a quella riscontrata nel gruppo

controllo: la differenza è di circa 100 cc di sangue (421cc vs 327cc)

[Tab. 6].

Tab. 6. SECONDAMENTO E PERDITA EMATICA POST-PARTUM

	<b>Secondamento Spontaneo (%)</b>	<b>Secondamento Manuale (%)</b>	<b>Perdita ematica (cc)</b>
<b>Endometriosi</b>	72.3	27.7	421 ± 286
<b>Gruppo controllo</b>	91.7	8.3	327 ± 202
<b>P value</b>	0.002	0.002	0.053

Le gravidanze delle donne con diagnosi istologica pregressa di endometriosi hanno una maggiore probabilità di essere caratterizzate da patologie ostetriche come l'ipertensione e la preeclampsia (8.3%) rispetto alle gravidanze delle pazienti del gruppo controllo ( 0.8%).

Questo dato risulta essere statisticamente significativo P = 0.013.

Tab. 7. PATOLOGIA IPERTENSIVA IN GRAVIDANZA

	<b>Ipertensione gestazionale (%)</b>	<b>Preeclampsia (%)</b>
<b>Endometriosi</b>	8.3	8.3
<b>Gruppo controllo</b>	0.8	0.8
<b>P value</b>	0.013	0.013

## **5. DISCUSSIONE**

Al momento della progettazione dello studio oggetto di questa ricerca solo due autori si erano interessati ad analizzare l'eventuale relazione fra l'endometriosi e la patologia ostetrica.

Nella prima pubblicazione esaminata (24) si metteva in relazione la presenza di adenomiosi (tessuto endometriale ectopico intramiometriale) con la maggiore incidenza di parto pretermine in pazienti in cui non è stata definita la sintomatologia e/o la diagnosi istologica di eventuale endometriosi concomitante. Il risultato dello studio è quello di un aumento del rischio di parto pretermine per le pazienti del gruppo di studio giustificato, secondo gli autori, da uno stato infiammatorio amnio coriale e/o sistemico nelle pazienti portatrici di tale patologia.

Gli autori sottolineano inoltre come nel fluido peritoneale delle pazienti affette siano riscontrabili più elevati livelli di mediatori dell'infiammazione (es. Prostaglandine PG) rispetto alle pazienti sane e di come tale rilievo sia spesso correlabile con maggior intensità della dismenorrea delle pazienti stesse.

Le prostaglandine vengono poi citate come effettivi mediatori dei meccanismi di inizio e mantenimento del travaglio definendo quindi il presupposto fisiopatologico delle relazione fra i due fenomeni.

La nostra riflessione si è immediatamente basata sulla mancanza di informazione riguardo la possibilità di eventuale endometriosi concomitante non diagnosticata, e probabilmente in grado di aggravare lo stato infiammatorio sistemico delle pazienti incluse nello studio.

Il razionale infatti da cui siamo partiti inquadra l'endometriosi stessa come patologia sistemica, in grado cioè di determinare uno stato infiammatorio addomino-pelvico e biochimicamente sistemico tale da modificare la normale sequenza di eventi che avvengono durante le fasi della procreazione.

Brosens e coll. (25) hanno eseguito invece una ricerca indirizzata alla determinazione della possibile associazione fra endometriosi ed preeclampsia. Pur partendo da dati condivisi come ad esempio il fatto che che la preeclampsia è maggiormente frequente in pazienti primipare ed sub fertili; il dato che nella popolazione generale l'incidenza di preeclampsia, così come di distacco intempestivo di placenta e di parto pretermine, è minore rispetto a pazienti con sterilità idiopatica (quale è la

% di endometriosi non diagnosticata?) ed infine che esistono modificazioni genetiche in grado di ridurre la recettività endometriale nella finestra di impianto nelle pazienti endometriosiche; la conclusione degli autori è che la patologia endometriosica sia, in realtà , un fattore protettivo nei riguardi della suddetta patologia ostetrica.

Gli autori stessi, però, affermano che il loro studio possa essere pesantemente condizionato dalla modalità di raccolta della informazioni cliniche che sono state recuperate con l'invio di questionari alle pazienti anche a 6 anni di distanza dal parto. I due gruppi sono inoltre entrambi costituiti da pazienti sottoposte a tecniche di PMA (sterilità femminile vs. maschile [controlli]).

La spiegazione fisiopatogenetica risiederebbe nella maggior attività angiogenetica endometriale presente nelle pazienti con endometriosi che promuoverebbe una migliore perfusione vascolare all'interfaccia placentare feto-materna durante l'impianto e successivamente nel momento della placentazione.

Il nostro studio è basato sul razionale esattamente opposto: le alterazioni molecolari costitutive dell'endometrio eutopico e lo stato infiammatorio cronico delle pazienti affette da endometriosi sarebbero responsabili delle modificazioni patologiche dei processi di impianto e placentazione alla base di patologie ostetriche come l'ipertensione gestazionale e la preeclampsia. Stante questo presupposto anche il parto pretermine e il ritardo di crescita fetale intrauterino potrebbero essere maggiormente rappresentati in questo gruppo di pazienti.

Se gli studi clinici sull'argomento sono comparsi solo dopo la partenza del nostro progetto, le basi teoriche forniteci dalla ricerca di base erano già presenti.

L'endometrio eutopico presenta alterata espressione di componenti molecolari come la Glicodelina A, l'Osteopontina, il recettore dell'acido lisofosfatidico 3, HOXA 10 (home-box gene, fattore di trascrizione) coinvolti in punti chiave, ad esempio, del processo di impianto (14,15).

La maggior parte di questi rilievi sono stati eseguiti su donne con endometriosi moderata e sono quindi da considerarsi come alterazioni intrinseche e non manifestazioni successive ad evoluzione della malattia. (15).

Alcuni mediatori dell'infiammazione sono up o down regolati nell'endometrio eutopico di pazienti con endometriosi nella stessa direzione rilevabile nelle più comuni patologie ostetriche a livello placentare.

In un'ampia revisione della letteratura Haider e coll. (12) hanno dimostrato come il Tumor Necrosis Factor (prima definito come TNF $\alpha$ ), citochina infiammatoria, sia rappresentato in maggior quantità nel fluido peritoneale ma anche maggiormente espresso a livello endometriale nelle pazienti con patologia endometriosa e, parallelamente, come elevati livelli della suddetta citochina possano condizionare negativamente il processo di decidualizzazione endometriale.

Anche l'espressione del Fattore Tissutale (FT), proteina transmembrana coinvolta nella cascata degli eventi coagulativi, potrebbe giocare un ruolo



nei meccanismi patogenetici di alterata placentazione nella pazienti con endometriosi.

Krikun e coll. (13) riscontrano un'alterato pattern espressivo del FT sia negli impianti ectopici che nell'endometrio eutopico delle pazienti affette. Il segnale trasmesso tramite il FT è up-regolato nella mucosa endometriale di pazienti con endometriosi. L'elevata espressione di VEGF (vascular endothelial growth factor), dimostrata nella stessa sede, si sommerebbe a tale condizione determinando un ulteriore stimolo a produrre FT innescando l'eccessiva produzione locale di trombina responsabile di fenomeni di trombosi utero-placentare.

Gli autori concludono affermando che l'alterata espressione di FT a livello delle cellule endoteliali deciduali può essere la causa di una maggior frequenza di eventi avversi in gravidanza.

I dati del nostro studio confermano il presupposto teorico per quanto riguarda la maggior incidenza di patologia ipertensiva nel gruppo CASO, rispetto ai controlli (Ipertensione gestazionale : 8.3 % vs 0.8% p=0.013; Preeclampsia: 8.3 % vs 0.8% p=0.013)

La maggior presenza di gravidanze insorte con tecniche di PMA nel gruppo caso (25% vs 3.3% nel gruppo di controllo) potrebbe avere un ruolo nella determinazione di questo risultato.

La costruzione dello studio elimina la possibilità che il dato sia determinato dal fattore età , essendo l'età media del gruppo di controllo e quella del gruppo delle pazienti affette da endometriosi pressoché sovrapponibili (32.0 ± 4.6 vs 32.5 ± 3.7). L'età media delle partorienti incluse nello studio

è comunque maggiore dell'età media calcolata dai registri della regione Emilia Romagna rispetto all'età media delle donne al momento del parto 31.5 anni (5° rapporto sui dati del certificato di assistenza al parto – anno 2007), confermando l'età più avanzata della gravidanza in pazienti affette da endometriosi.

Il dato della parità invece collima con i dati della letteratura che riferiscono un maggior rischio di patologia ipertensiva in gravidanza nelle primipare rispetto alle pluripare: nel gruppo delle pazienti con endometriosi, la percentuale di primipare (casi 69.4% vs controlli 55.8%) è significativamente superiore alle pluripare (casi 30.6% vs controlli 44.2%) rispetto ai controlli.

Alcuni studi clinici retrospettivi ottenuti esaminando un numero elevato di casi giungono a conclusioni discordanti.

Hadfield e coll. (26) hanno esaminato retrospettivamente un database (3239 casi vs 205640 controlli) fornito dalla registrazione dati clinici computerizzata delle pazienti della regione del New South Wales in Australia. Gli autori affermano di non poter determinare alcuna relazione fra endometriosi e patologia ipertensiva in gravidanza. Questo non avviene anche stratificando la popolazione oggetto dello studio per localizzazione della malattia (ovaia, peritoneo, multiple localizzazioni) e considerando la variabile PMA: sono state sottoposte a fecondazione assistita il 25.9 % delle pazienti mentre l'infertilità rilevata nel gruppo di controllo è stata del 2.4%, dati peraltro pressoché sovrapponibili ai nostri.

Stephansson e coll. (27) hanno eseguito una valutazione simile per ampiezza della casistica ma indagando anche altri outcome ostetrici come l'incidenza di parto pretermine, di neonati con basso peso alla nascita, le modalità del parto e l'incidenza di emorragia antepartum oltre all'incidenza di patologia ipertensiva in gravidanza nelle pazienti affette da endometriosi.

In accordo con i nostri risultati l'incidenza della patologia ipertensiva in gravidanza ed in particolare della preeclampsia è risultata significativamente superiore nelle pazienti con endometriosi.

Le pazienti affette dalla patologia endometriosa sono poi risultate a maggior rischio di parto pretermine (OR 1.33, 1.23-1.44). Nella nostra casistica pur avendo riscontrato una differenza fra l'epoca di espletamento del parto fra i due gruppi (endometriosi 38.6 settimane - controlli 39.5 settimane) non è stato possibile associare la presenza della malattia con una maggior incidenza di parto pretermine.

Il nostro dato crediamo possa essere stato influenzato dalla maggior incidenza di tagli cesarei (27.8 % vs 7.5%) programmati per la maggior parte per indicazione medica al di fuori del travaglio nel gruppo endometriosi; quest'ultimo dato è riportato anche da Stephansson (OR 1.64) (27).

I nostri dati ci forniscono alcune informazioni riguardanti differenze nei tempi degli stadi del travaglio e nella modalità di secondamento delle pazienti affette da endometriosi rispetto ai controlli sani.

Il periodo dilatante è risultato significativamente più lungo per le pazienti del gruppo endometriosi (233 minuti  $\pm$  114 rispetto al gruppo di controllo 170 minuti  $\pm$  101) di circa 1 ora. Le stesse pazienti sono inoltre esposte ad un rischio maggiore di secondamento manuale/operativo ( $p < 0.05$ ).

A questo non si aggiunge se non una modesta differenza di perdita ematica postpartum (421cc vs 327cc) fra i due gruppi che crediamo condizionata da una mancanza di conteggio e/o corretta registrazione da parte degli operatori dopo la decisione di intervenire per eseguire la manovra di secondamento.

Uno studio ha riportato la maggior incidenza di sanguinamento antepartum condizionato da patologia placentare nelle pazienti con pregressa diagnosi di endometriosi (27). Il razionale citato come possibile percorso eziopatogenetico è quello già analizzato che condurrebbe ad alterata placentazione in una condizione di alterazioni molecolari e flogistiche sfavorevoli nell'ambiente endouterino di tali pazienti.

Crediamo possibile che lo stesso meccanismo sia responsabile della differenza riscontrata nella modalità di esecuzione del III stadio del travaglio mentre la condizione di flogosi cronica e i mediatori chimici ad essa associati potrebbero spiegare una sorta di aumento del livello soglia di attivazione della meccanica contrattile uterina tale da giustificare un allungamento del periodo dilatante.

Le ipotesi proposte sono solo tentativi teorici di spiegazione per un fenomeno che, se confermato in futuro da più ampie casistiche, dovrà

certamente essere oggetto di approfondimento dal punto di vista fisiopatologico biochimico e molecolare.

Uno dei maggiori limiti dello studio è la dimensione del campione che non può fornire un potenza statistica sufficiente a trarre conclusioni dalla evidenza clinica sull'argomento.

Tuttavia la caratteristica distintiva che differisce rispetto a tutti i lavori pubblicati in letteratura fino a oggi è l'accuratezza e l'omogeneità della raccolta dati che sono stati rilevati direttamente dalle cartelle cliniche compilate seguendo protocolli condivisi e prestabiliti dall'equipe medica ed ostetrica di reparto.

## **6. CONCLUSIONI**

L'endometriosi è una patologia che affligge numerose donne ed è caratterizzata da una sintomatologia dolorosa spesso associata a difficoltà procreative. Introducendo l'argomento endometriosi e gravidanza il primo pensiero che si associa alla patologia è l'infertilità della donna, di conseguenza l'argomento è trattato come tale fino alla risoluzione dell'eventuale infertilità e successivamente messo da parte per orientare tutta l'attenzione sulla gravidanza stessa.

Durante la gestazione il capitolo "endometriosi" viene lasciato in disparte per comparire poi come una delle tante patologie all'interno dell'anamnesi patologica remota della paziente al momento della compilazione della cartella ospedaliera.

La patologia endometriosica appare, da nostri dati, associata ad un maggior rischio di patologia ipertensiva per la gestante e tale dato può modificare in modo drastico l'esito della gravidanza stessa.

Il maggior rischio di secondamento operativo riteniamo possa consigliare una maggior attenzione da parte dell'equipe di sala parto nella gestione di tali pazienti.

Anche a seguito della ricerca in oggetto riteniamo sempre più opportuno colmare l'enorme lacuna esistente nella conoscenza delle interazioni fra la patologia endometriosica e la gravidanza una volta insorta.

In un prossimo futuro potrebbero essere universalmente accettati alcuni spunti forniti dai dati presentati, tali da modificare la gestione ostetrica delle pazienti affette da endometriosi, dall'inizio della gravidanza sino al counseling della stessa paziente in previsione del parto.

## **7. BIBLIOGRAFIA**

1. Farquhar C. Endometriosis. *BMJ* 2007;334:249-53.
2. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997;68:585-96.
3. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooge T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E. ESHRE Guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2698-2704.
4. Pritts EA, Taylor RN. An evidence based evaluation of endometriosis-associated infertility. *Endocrinol Metabol North Am* 2003;32:653-67.
5. National high blood pressure education program working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1691-1712.
6. vanBeek E, Peeters L. Pathogenesis of preeclampsia: a comprehensive model. *Obstet Gynecol Surv* 1998;53(4):233-39.
7. Garovic VD. Hypertension in pregnancy: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2000;75(10):1071-6.
8. Vinatier D, Monnier JC. Pre-eclampsia: physiology and immunological aspects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;61:85-97.

9. Staff AC, Dechend R, Pijnenborg R. Learning from the placenta: acute atherosclerosis and vascular remodeling in preeclampsia—novel aspects for atherosclerosis and future cardiovascular health. *Hypertension* 2010;56(6):1026-34.
10. Hawfield A, Freedman BI. Pre-eclampsia: the pivotal role of placenta in its pathophysiology and markers for early detection. *Thrombosis Res* 2009;3(1):65-73.
11. Weiss G, Goldsmith L, Taylor RN, Bellet D, Taylor HS. Inflammation in reproductive disorders. *Reproductive Sciences* 2009;16(2):216-29.
12. Haider S, Knöfler M. Human tumor necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium. *Placenta* 2009;30:111-123.
13. Krikun G, Lockwood CJ, Paidas MJ. Tissue factor and the endometrium: from physiology to pathology. *Thrombosis Research* 2009;124:393-96.
14. Giudice LC, Telles TL, Lobo S, Kao L. The molecular basis for implantation failure in endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2002;955:252-64.
15. Wei Q, Benjamin St.Clair MAJ, Fu BAT, Stratton P, Nieman LK. Reduced expression of biomarkers associated with the implantation window in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2009; 91: 1686-91.



16. Minici F, Tiberi F, Tropea A, Orlando M, Gangale MF, Romani F, Campo S, Bompiani A, Lanzone A, Apa R. Endometriosis and human infertility: a new investigation into role of eutopic endometrium. *Hum Reprod* 2008;23(3):530-37.
17. Burney Ro, Hamilton AE, Aghajanova L, Vo KC, Nezhat CN, Lessey BA, Giudice LC. MicroRNA expression profiling of eutopic secretory endometrium in women with versus without endometriosis *Mol Hum Reprod* 2009;15(10):625-31.
18. Klemmt PA, Carver JG, Kennedy SH, Koninckx RP, Mardon HJ. Stromal cells from endometriotic lesions and endometrium from women with endometriosis have reduced decidualization capacity. *Fertil Steril* 2006;85:564-72.
19. Braun DP, Dmowski WP. Endometriosis: abnormal endometrium and dysfunctional immune response. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10(5):365-69.
20. Pizzo A, Salmeri FM, Ardita FV, Sofo V, Tripepi M, Marsico S. Behaviour of cytokine levels in serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. *Gynecol Obstet invest* 2002;54:82-87.
21. Aghajanova L, Hamilton AE, Kwintkiewicz J, Vo KC, Giudice LC. Steroidogenic enzyme and key decidualization marker dysregulation in endometrial stromal cells from women with versus without endometriosis. *Biol Reprod* 2009;80(1):105-114.
22. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67(5):817-21.

23. Koninckx PR, Oosterlynck D, D'Hooghe T, Meuleman C. Deeply infiltrating endometriosis is a disease whereas mild endometriosis could be considered a non-disease. *Ann N Y Acad Sci* 1994;734:333-41.
24. Juang C, Chou P, Yen M, Twu N, Horng H, Hsu W. Adenomyosis and risk of preterm delivery. *BJOG* 2007;114:165-169.
25. Brosens IA, De Sutter P, Hamerlynck T, Imeraj L, Yao Z, Cloke B, Brosens JJ, Dhont M. Endometriosis is associated with a decreased risk of pre-eclampsia. *Hum Reprod* 2007; 22(6): 1725-29.
26. Hadfield RM, Lain SJ, Raynes-Greenow CH, Morris JM, Roberts CL. Is there an association between endometriosis and the risk of preeclampsia? A population based study. *Hum Reprod* 2009;24(9):2348-52.
27. Stephansson O, Kieler H, Granath F, Falconer H. Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome. *Hum Reprod* 2009;24(9):2341-47.