

COLLANA SIGO 2023

Volume 1

ASPETTI
DI GINECOLOGIA
BENIGNA



SIGO
SOCIETA' ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

edra



Copyright © 2023 by EDRA S.p.A.
EDRA S.p.A.
Via G. Spadolini 7
20141 Milano, Italia
Tel. 02 88184.1
Fax 02 88184.302

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo, compresi i microfilm e le copie fotostatiche, sono riservati per tutti i Paesi.

Fuori commercio

La medicina è una scienza in perenne divenire. Nelle nozioni esposte in questo volume si riflette lo "stato dell'arte", come poteva essere delineato al momento della stesura in base ai dati desumibili dalla letteratura internazionale più autorevole. È soprattutto in materia di terapia che si determinano i mutamenti più rapidi: sia per l'avvento di farmaci e di procedimenti nuovi, sia per il modificarsi, in rapporto alle esperienze maturate, degli orientamenti sulle circostanze e sulle modalità d'impiego di quelli già in uso da tempo. Gli Autori, l'Editore e quanti altri hanno avuto una qualche parte nella stesura o nella pubblicazione del volume non possono essere ritenuti in ogni caso responsabili degli errori concettuali dipendenti dall'evolversi del pensiero clinico; e neppure di quelli materiali di stampa in cui possano essere incorsi, nonostante tutto l'impegno dedicato a evitarli. Il lettore che si appresti ad applicare qualcuna delle nozioni terapeutiche riportate deve dunque verificarne sempre l'attualità e l'esattezza, ricorrendo a fonti competenti e controllando direttamente sul riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato ai singoli farmaci tutte le informazioni relative alle indicazioni cliniche, alle controindicazioni, agli effetti collaterali e specialmente alla posologia.

Finito di stampare nel mese di ottobre 2023

COLLANA SIGO 2023

Volume 1

ASPETTI DI GINECOLOGIA BENIGNA

ADENOMIOSI



SIGO
SOCIETA' ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

edra

ESTENSORI/REVISORI

Sergio Schettini, Direttore UOC Ginecologia e Ostetricia, Azienda Ospedaliera San Carlo, Potenza, Coordinatore del GISS-SIGO su Adenomiosi

Luigi Cobellis, Professore Ordinario di Ginecologia e Ostetricia Università della Campania Luigi Vanvitelli

Stefano Guerriero, Professore Ordinario di Ginecologia e Ostetricia Università degli Studi di Cagliari, Cagliari

Lucia Lazzeri, Dirigente medico Ginecologia e Ostetricia, Policlinico Santa Maria alle Scotte Siena

Lucia Manganaro, Dirigente medico Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomico Patologiche Università Sapienza di Roma

Ludovico Muzii, Professore Ordinario di Ginecologia e Ostetricia "Università Sapienza Roma

Maria Laura Pisaturo, Dirigente medico UOC Ginecologia e Ostetricia, Azienda Ospedaliera San Carlo, Potenza

Silvia Vannuccini, Dirigente medico Ginecologia e Ostetricia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

Errico Zupi, Professore Ordinario di Ginecologia e Ostetricia Università di Siena

Nicola Colacurci, Professore Ordinario di Ginecologia e Ostetricia Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli. Presidente SIGO

SOMMARIO

PREFAZIONE	5
EZIOPATOGENESI	7
DIAGNOSI	11
TERAPIA MEDICA DELL'ADENOMIOSI	15
TERAPIA CHIRURGICA DELL'ADENOMIOSI	19
ADENOMIOSI ED INFERTILITÀ	22
ADENOMIOSI E OUTCOME OSTETRICI	26
BIBLIOGRAFIA	29

PREFAZIONE

Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di approfondire in maniera schematica e bibliograficamente sostenuta lo stato dell'arte attuale sulla ricerca, la diagnostica e gli aspetti terapeutici di un argomento assai controverso, quale è l'adenomiosi uterina.

Lo schema che abbiamo adottato e seguito ha voluto in brevi note rappresentare l'esperienza e il costante stimolo ad approfondire le tematiche tutt'ora dibattute su questa patologia. Sono state riprese le esperienze riportate in letteratura e confrontate con le esperienze personali del GIS della SIGO su tale tematica i vari passaggi seguiti partono dall'inquadramento eziopatogenetico, alla clinica, all'articolato percorso diagnostico per giungere alle scelte terapeutiche in ambito medico ed anche chirurgico.

La metodologia adottata tiene in debito conto l'esperienza dei singoli centri e si è cercato di privilegiare la semplicità di espressione senza trascurare nei vari passaggi, l'importanza dei diversi obiettivi. L'adenomiosi resta un controverso orizzonte all'interno del quale la ricerca espressa dai Centri Italiani ha segnato attraverso le pubblicazioni scientifiche un significativo avanzamento nella sua conoscenza al fine di raggiungere in brevi tempi concreti vantaggi per le donne.

EZIOPATOGENESI

DEFINIZIONE

L'adenomiosi è definita istologicamente come la presenza di tessuto endometriale (ghiandole e stroma) nel contesto del miometrio, associata ad una iperplasia delle cellule muscolari che circonda le isole ectopiche (1).

In passato è sempre stata considerata un reperto istopatologico frequente in donne sottoposte ad isterectomia per sanguinamento uterino anomalo (AUB – abnormal uterine bleeding) o dolore pelvico, nella fascia di età tra i 40 e i 50 anni (2,3). Dal 2011, l'adenomiosi ha acquisito una dignità clinica quale causa di AUB nella classificazione PALM-COEIN della FIGO (4,5). Tuttavia, il quadro clinico della patologia non prevede solo AUB (e in particolare sanguinamento uterino abbondante – HMB), ma anche dolore pelvico (dismenorrea, dispareunia) e difficoltà al concepimento (infertilità, poliabortività, outcome ostetrici avversi) (6,7). L'introduzione delle tecniche di imaging sempre più accurate, quali l'ecografia transvaginale (TV) e la risonanza magnetica (RM), ha permesso la sua identificazione con metodi diagnostici non invasivi anche in categorie di donne giovani(7). Peraltro, l'adenomiosi può essere diagnosticata incidentalmente anche in pazienti asintomatiche.

LE TEORIE ALLA BASE DELLA PATOGENESI DELL'ADENOMIOSI

La patogenesi dell'adenomiosi è ancora non del tutto chiarita e varie teorie sono state proposte a spiegare la localizzazione ectopica dell'endometrio nel miometrio. I mediatori implicati sono sia fattori ormonali (iperestrogenismo locale, resistenza al progesterone), che infiammatori, neuroangiogenetici e fibrotici. Varie similitudini patogenetiche assimilano l'adenomiosi all'endometriosi (8-10). L'ipotesi più accreditata vede l'invasione delle cellule endometriali tramite una zona giunzionale (l'interfaccia tra endometrio e miometrio, altrimenti detta miometrio interno) alterata o assente ("from inside to outside theory").

In tale contesto, il meccanismo di “tissue injury and repair” (TIAR), ovvero la traumatizzazione a livello della zona giunzionale, gioca un ruolo fondamentale, sia provocato dalle contrazioni uterine sia da traumatismi indotti (chirurgia uterina, gravidanza, etc) (8-10). Le pregresse gravidanze sono infatti un fattore di rischio noto di adenomiosi, per l'interruzione della zona giunzionale a causa dell'invasione trofoblastica. A tale proposito il fattore di rischio delle pregresse chirurgie uterine sembra significativo solo se nel contesto di una gravidanza, di revisioni di cavità per aborto interno o interruzione volontaria di gravidanza. D'altra parte l'adenomiosi è significativamente associata anche ad infertilità, mostrando quindi un altro aspetto controverso della sua epidemiologia. Un'altra teoria supporta invece la metaplasia di cellule staminali embrionali o adulte già presenti nel miometrio (10). Nel caso di comorbidità con endometriosi, sembra invece un processo di migrazione dalle lesioni endometriose al miometrio a spiegare la localizzazione ectopica di endometrio nel muscolo uterino (“from outside to inside theory”) (7).

LO SCENARIO EPIDEMIOLOGICO

I dati epidemiologici sull'adenomiosi sono ancora controversi e non definitivi, in quanto la patologia è passata da reperto istopatologico ad entità clinica, identificabile anche mediante metodiche diagnostiche non invasive di imaging (11). La prevalenza di adenomiosi all'istologia dopo isterectomia varia dal 8.8% al 61.5% a seconda dei criteri istopatologici utilizzati, che ancora appaiono non universalmente condivisi (12). Peraltro i dati epidemiologici forniti dalle serie chirurgiche mostrano una patologia diffusa soprattutto nella fascia di età tra i 40 e 50 anni, con evidenti bias di selezione dati dall'indicazione all'intervento chirurgico (2,3). La prevalenza all'istologia non rende conto infatti della presenza dell'adenomiosi anche nelle pazienti più giovani, che non vanno incontro a trattamento chirurgico non conservativo.

Non esistono studi di screening della popolazione generale, tuttavia i dati provenienti da gruppi di pazienti sottoposte a ecografia transvaginale mostrano una prevalenza di adenomiosi che varia dal 20 al 33% (13), includendo anche casi al di sotto di 30 anni (14). In caso di associazione con altre patologie ginecologiche, come l'endometriosi, la prevalenza varia dal 22% al 89% all'ecografia TV e dal 27% al 65% alla RM (15,16).

QUALI SONO LE DONNE A RISCHIO

Numerosi studi hanno valutato i fattori di rischio per adenomiosi, con risultati controversi (11). Menarca precoce e cicli mestruali frequenti sono associati a un aumentato rischio di adenomiosi, per la probabile maggiore esposizione estrogenica. La parità è un'importante variabile, considerando l'invasione trofoblastica della zona giunzionale data dalla gravidanza. Il rischio di adenomiosi infatti aumenta all'aumentare del numero di gravidanze e di parti: 1 gravidanza [OR: 1.83, 95% CI: 1.09–3.06]; 2 gravidanze [OR: 2.46, 95% CI: 1.44–4.30]; 3-5 gravidanze [OR: 2.66, 95% CI: 1.62–4.28]; 6 o più gravidanze [OR: 4.90, 95% CI: 2.57–9.35].

La chirurgia uterina è un fattore di rischio noto, in particolare la revisione di cavità uterina (curettaggio) specialmente se a seguito di aborto. Tale osservazione pone il dubbio che sia maggiormente implicata la gravidanza come fattore di rischio piuttosto che la chirurgia uterina, dato che le evidenze disponibili mostrano dati controversi sulla storia di pregressi interventi sull'utero non correlati alla gravidanza.

CLINICA

L'adenomiosi è associata ad una serie di sintomi non specifici, che includono dolore ginecologico, sanguinamento uterino anomalo, infertilità e outcome ostetrici avversi (7,17). Il dolore include la dismenorrea, la dispareunia e il dolore pelvico cronico, ma non è infrequente anche il senso di peso pelvico, la disuria e la dischezia, dati dall'aumento delle dimensioni uterine. In merito all'AUB, le pazienti con adenomiosi possono presentare sanguinamento uterino abbondante, spotting premestruale, intermestruale e postmestruale, con conseguente carenza di ferro e anemia sideropenica (18). La difficoltà al concepimento, la poliabortività e le complicazioni ostetriche sono ulteriori manifestazioni dell'adenomiosi. Tuttavia l'adenomiosi è asintomatica in circa il 30% dei casi, rappresentando il suo riscontro un reperto esclusivamente strumentale.

L'ASSOCIAZIONE CON ALTRE PATOLOGIE GINECOLOGICHE

L'adenomiosi coesiste frequentemente con l'endometriosi, con una prevalenza tra il 15% e il 31% al riscontro istologico dopo chirurgia, mentre la percentuale varia tra il 22% e l'89% nella diagnostica non invasiva mediante ecografia TV

e tra il 27 e il 65% alla RM (7,15). L'associazione più rilevante è quella tra endometriosi profonda e adenomiosi focale, con una prevalenza di oltre il 50%, contribuendo in modo significativo alla sintomatologia dolorosa. Adenomiosi e fibromi uterini sono associati nella stessa paziente nel 15-57% dei casi, con peggiore presentazione clinica in termini di dolore pelvico e AUB se presenti entrambe le condizioni (19).

KEY POINTS

- L'adenomiosi è un'entità clinica, non solo un reperto istopatologico.
- La sintomatologia dell'adenomiosi può essere caratterizzata da sanguinamento uterino anomalo (soprattutto HMB) e/o da dolore pelvico (dismenorrea, dispareunia) e/o infertilità e outcome ostetrici avversi (poliabortività). Può essere anche del tutto asintomatica e identificata in modo incidentale durante un esame di imaging.
- I dati epidemiologici sull'adenomiosi sono eterogenei e controversi, in quanto provengono da studi su popolazioni non omogenee (sintomatiche/asintomatiche; imaging/chirurgia; comorbidità con endometriosi/fibromi uterini) e utilizzando metodiche diagnostiche diverse.
- Sono necessari ulteriori studi trasversali e longitudinali per valutare prevalenza e incidenza dell'adenomiosi nelle varie classi di età e a seconda del quadro clinico, e per studiarne la storia naturale e la rilevanza clinica, in particolare in pazienti pauci- o asintomatiche.

DIAGNOSI

RUOLO DELL'ECOGRAFIA TRANSVAGINALE E DELLA RISONANZA MAGNETICA

Le tecniche di imaging, hanno permesso negli ultimi decenni di poter porre diagnosi di adenomiosi senza la necessità di una conferma istopatologica, soprattutto considerando che la patologia colpisce spesso donne in età fertile, con potenziale desiderio riproduttivo. Alcuni studi hanno dimostrato la presenza di adenomiosi anche in età più precoci, quali l'adolescenza (21), specialmente in associazione a sintomatologia clinica.

L'ecografia transvaginale (TVS) e la risonanza magnetica (RM) hanno assunto un ruolo centrale nella diagnosi non invasiva, mostrando elevata accuratezza diagnostica nel sospetto di malattia (22,23). Tuttavia, per entrambe le tecniche di imaging, non esiste ad oggi una consensus sulla standardizzazione dei criteri diagnostici e sulle classificazioni da utilizzare, da utilizzare nella pratica clinica e per studi prospettici.

L'ECOGRAFIA TRANSVAGINALE

L'ecografia transvaginale bidimensionale rappresenta l'esame di prima scelta per la diagnosi di adenomiosi con una sensibilità del 74% e una specificità del 76%. Con l'utilizzo dell'ecografia 3D la sensibilità e la specificità aumentano entrambe fino all'84% (24). Nel 2015 è stato pubblicato un documento (MUSA) nel quale sono stati definiti i criteri diagnostici da utilizzare per descrivere ecograficamente l'adenomiosi uterina (25). Tali criteri sono stati successivamente revisionati e suddivisi in segni diretti di adenomiosi rappresentati da cisti intramiometriali, focolai iperecogeni miometriali e strie o foci ecogeni subendometriali, e da segni indiretti, quali l'asimmetria dello spessore delle pareti uterine, la presenza di strie ipo-iperecogene intramiometriali, la vascolarizzazione intraliesionale, l'utero globoso e le alterazioni o interruzioni della zona giunzionale

(JZ) (25,26). Una volta definiti i criteri diagnostici sono state proposte diverse classificazioni per definire l'estensione della patologia all'interno dell'utero (minima, moderata e severa), distinguendo non solo tra adenomiosi diffusa e focale, ma anche definendo la porzione di miometrio coinvolto (27,28). Tuttavia ad oggi nessuna delle classificazioni proposte è utilizzata in maniera univoca. Il maggiore limite dell'ecografia transvaginale è rappresentato dall'operatore dipendenza e richiede operatori esperti e formati per una corretta definizione.

LA RISONANZA MAGNETICA

Secondo le Linee Guida ESUR 2017, la RM deve essere considerata la tecnica di indagine di seconda linea per la malattia adenomiosa, da eseguire solo dopo un esame ecografico inconclusivo (29).

La RM è caratterizzata da due fondamentali requisiti: l'eccellente risoluzione di contrasto e l'assenza di impiego delle radiazioni ionizzanti ("radiation free"). La RM risulta tuttavia di difficile accesso e presenta elevati costi e deve essere effettuata con apparecchiatura ad alta intensità di campo magnetico (1.5 e 3T). La preparazione della paziente prevede accurata toilette intestinale la sera precedente l'esame, un digiuno di almeno 6 ore, una modesta distensione vescicale e la somministrazione preferibilmente per via endovenosa di farmaco spasmolitico (N-butilbromuro di joscina), per limitare sia la peristalsi intestinale che la contrattilità uterina.

Nella diagnosi di adenomiosi la RM mostra elevata sensibilità (77%) e specificità (89%) con un valore predittivo positivo (PPV) del 92,3% la RM presentando un'eccellente capacità di discriminazione dei tessuti molli consente la cosiddetta caratterizzazione tissutale (29-33). La RM è pertanto particolarmente indicata in pazienti con infertilità e sospetta adenomiosi con test ecografico inconclusivo, nelle pazienti con menometrorragia in età fertile e ingrandimento dell'utero all'indagine ecografica, nella diagnosi differenziale con altre patologie che possono mimarne le caratteristiche morfologiche (29-31). La RM rappresenta un accurato strumento di valutazione dell'adenomiosi, ne consente la diagnosi, ne valuta le caratteristiche, l'estensione della malattia ed individua eventuali condizioni ginecologiche associate (fibromi, endometriosi, malformazioni uterine) (24).

I criteri RM diagnostici si classificano come segni diretti e indiretti (30,33): Le componenti cistiche con differenti segnali nelle acquisizioni T1 e T2 dipendenti sono considerate segni diretti, mentre gli aspetti connessi alla linea giunzionale sono da considerarsi elementi indiretti per la diagnosi.

L'ispessimento, focale o diffuso, della zona giunzionale (ZG) con spessore > 12 mm; limiti mal definiti, basso segnale nelle sequenze T2W, rappresentano il segno di più frequente riscontro in queste pazienti predittivo di adenomiosi. Il riconoscimento di associati focolai glandulo-cistici intramiometriali e/o subendometriali e di tessuto endometriale ectopico con elevata intensità di segnale nelle sequenze T2W e/o nelle sequenze T1FS che dimostrano il contenuto emorragico possono essere considerati segni altamente specifici di adenomiosi (30).

È importante ricordare che la zona giunzionale, subisce variazioni ormono-dipendenti, e risente della presenza di contrazioni uterine transitorie; in fase secretiva la JZ può assumere aspetto ispessito e sfumato associata a strie ipointense a decorso radiale nel miometrio riconducibili a vasi intrauterini ectasici. Tali reperti possono essere fonte di errore diagnostico e/o a sovrastimare la patologia (29,30,36).

Sono stati introdotti Ulteriori criteri diagnostici, quali il rapporto ZG/miometrio totale $> 40\%$ e la ZGdiff > 5 mm (differenza nello spessore ZG massimo e minimo nella parete uterina anteriore e posteriore), come ausilio, anche se non totalmente applicati (36). In base ai criteri di imaging, diversi sistemi di classificazione della malattia sono stati proposti, sebbene ad oggi non sia stato raggiunto un sistema condiviso.

ESTENSIONE ED TIPO DI ADENOMIOSI E SEVERITÀ DEI SINTOMI CLINICI

Non esiste una corrispondenza diretta tra estensione dell'adenomiosi o tipo di adenomiosi e sintomatologia clinica. Dati della letteratura hanno dimostrato come all'aumentare del numero dei segni ecografici di adenomiosi corrispondeva anche un aumento di alcuni sintomi clinici quali il sanguinamento o la dismenorrea (3,38). Altri studi hanno cercato di valutare non solo l'estensione della patologia ma anche la possibile associazione tra l'adenomiosi e la sintomatologia clinica, senza tuttavia ottenere dati statisticamente significativi, eccetto che in presenza di adenomiosi diffusa severa e menorragia (39). Inoltre nella valutazione dell'adenomiosi è ormai ben chiaro che esistono differenti fenotipi RM e che possono essere correlati a diverse patogenesi e manifestazioni cliniche. La classificazione in adenomiosi interna ed esterna ben correla con due classi di pazienti; l'adenomiosi interna è presente prevalentemente nelle donne della IV decade di vita, con menometrorragia e precedenti interventi chirurgici sull'utero, in particolare pregressi tagli cesarei. In queste forme non si associa solitamente l'endometriosi e l'adenomiosi rappresenta generalmente una

malattia isolata; al contrario le forme a localizzazione esterna sono di frequente insorgenza nelle donne più giovani, nullipare e con associata endometriosi profonda, prevalentemente in sede posteriore (31).

La necessità di un comune linguaggio e di una comune classificazione (ecografica e radiologica) si pone pertanto l'obiettivo di pianificare studi prospettici su larghi gruppi per valutare l'effettivo l'impatto dell'adenomiosi sui sintomi clinici e sulla fertilità.

CRITERI PER LA DIAGNOSI DI ADENOMIOSI IN ECOGRAFIA TRANSVAGINALE E RISONANZA MAGNETICA

Una recente metanalisi ha mostrato che in donne sottoposte ad entrambe le metodiche diagnostiche (ecografia transvaginale e risonanza magnetica) e successiva conferma istologica, i criteri diagnostici utilizzati per diagnosticare l'adenomiosi siano stati diversi e che non ci sia stata omogeneità sia per quello che concerne l'ecografia e la risonanza (40). Pertanto i due esami, nonostante le simili performance diagnostiche, valutano caratteristiche uterine diverse per la diagnosi; per entrambe le metodiche è necessaria una standardizzazione e classificazione unica per migliorare prospetticamente la conoscenza della patologia.

KEY POINTS

- L'ecografia transvaginale e la risonanza magnetica sono attualmente considerate come le migliori tecniche di imaging per la diagnosi non invasiva di adenomiosi uterina, con performance diagnostiche simili.
- L'ecografia rappresenta la metodica di prima scelta, tuttavia in casi dubbi o di impossibilità di eseguire un accurato studio ecografico è necessaria la risonanza magnetica.
- Necessità di ecografisti e radiologi esperti sulla patologia.
- La classificazione RM dell'adenomiosi con il riscontro di differenti fenotipi correla con classi di pazienti.
- Necessità di avere uniformità nei criteri diagnostici e di classificazioni univoche (per entrambe le metodiche) per studi prospettici su ampie popolazioni al fine di correlare statisticamente l'estensione e la tipologia dell'adenomiosi con i sintomi clinici.

TERAPIA MEDICA DELL'ADENOMIOSI

Circa i due terzi delle pazienti con diagnosi di adenomiosi sono sintomatiche e lamentano sintomi che hanno un impatto rilevante sulla qualità della vita, tra cui sanguinamento uterino abbondante, dismenorrea, dolore pelvico cronico, dispareunia ed infertilità. La terapia medica rappresenta una valida strategia di prima linea per il trattamento della sintomatologia associata all'adenomiosi, sia nelle pazienti giovani con desiderio di gravidanza, sia in coloro che desiderino un trattamento conservativo per la preservazione dell'utero (41). Peraltro la terapia medica è un'opzione anche nei casi di comorbidità ginecologiche o sistemiche e con alto rischio chirurgico.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Il razionale della terapia medica è il controllo dei sintomi associati e si basa sul contrasto ai meccanismi eziopatogenetici dell'adenomiosi, ovvero alterazione ormonale con iperestrogenismo locale e progesterone resistenza, milieu infiammatorio, neuroangiogenesi, aumentata proliferazione cellulare e fibrosi. Attualmente non esistono linee guida o raccomandazioni per il management adeguato dell'adenomiosi, tuttavia vari farmaci sono utilizzati "off-label" per controllare i sintomi di dolore e AUB/HMB e sono prevalentemente su base ormonale (progestinici, COC, analoghi e antagonisti del GnRH, inibitori dell'aromatasi). Terapie non ormonali quali i FANS e i farmaci anti-emorragici (acido tranexamico) coadiuvano la gestione del dolore e del sanguinamento (41).

Dienogest

Il dienogest (DNG) è un progestinico con elevata selettività per i recettori del progesterone che determina una lieve inibizione della funzione ovarica, con effetti ipoestrogenici. È un trattamento efficace per il dolore associato all'adenomiosi (42) e può essere utilizzato a lungo termine (43,44). Il farmaco è ben

tollerato, sebbene sia riportata una significativa percentuale di pazienti con sanguinamento irregolare e spotting (45). Il confronto tra DNG e GnRH analoghi ha mostrato sovrapponibili riduzioni del dolore pelvico, nonostante un minor impatto sul sanguinamento e sul volume uterino (46). Il DNG può essere una buona opzione anche come terapia di mantenimento dopo trattamento con analoghi del GnRH, al fine di limitare la ripresa della sintomatologia (47). Peraltro, il confronto tra DNG e LNG-IUS ha evidenziato una maggior efficacia a breve termine sul dolore e a 12 mesi sul sanguinamento (48).

Dispositivo intrauterino medicato al levonorgestrel (LNG-IUS)

Il sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel (LNG-IUS) viene utilizzato efficacemente nell'adenomiosi con riduzione del sanguinamento mestruale, del volume uterino, della sintomatologia dolorosa, e miglioramento della qualità della vita (49,50). Il controllo della perdita mestruale è attribuito sia all'effetto diretto del levonorgestrel sui focolai di adenomiosi con decidualizzazione e quindi atrofia, sia all'aumento dell'apoptosi a livello delle ghiandole endometriali e dello stroma (40). Il LNG-IUS garantisce la riduzione degli effetti collaterali causati invece da altri trattamenti orali e fornisce, con livelli sierici relativamente bassi, concentrazioni localmente elevate di levonorgestrel nell'endometrio e nei tessuti adiacenti. A 12 mesi di trattamento gli score di dolore pelvico sono significativamente ridotti, come il PBAC score per il sanguinamento uterino, con tassi del 25% di amenorrea completa a 5 anni dall'inserimento (51,52). Si rileva inoltre un miglioramento dei livelli di emoglobina durante l'utilizzo del dispositivo con score di qualità della vita simili a quelli riferiti dalle pazienti sottoposte a isterectomia (49). Il tasso di espulsione spontanea può essere ridotto negli uteri di grandi dimensioni (>150-200cc di volume) mediante un pretrattamento con analoghi del GnRH (50,52). Il LNG-IUS è quindi un trattamento reversibile e a lungo termine per le donne non desiderose di gravidanza, con dolore pelvico e/o HMB.

Analoghi del GnRH

Il razionale dell'utilizzo degli analoghi del GnRH per il trattamento medico dell'adenomiosi è l'effetto antiproliferativo diretto attraverso l'azione sui recettori del GnRH espressi dalle lesioni adenomiosiche, insieme ad un effetto ipoestrogenico sistemico e locale per down-regulation e soppressione della secrezione gonadotropinica (41). Inoltre, inducendo l'apoptosi nei tessuti adenomiosici, gli

analoghi riducono l'infiammazione e l'angiogenesi (54). Questa classe di farmaci ha mostrato una significativa riduzione del volume dell'utero con miglioramento dei sintomi. Tuttavia, l'uso degli analoghi del GnRH è associato a sintomi simil-menopausali da ipoestrogenismo (sintomi vasomotori, riduzione della densità minerale ossea, atrofia genitale ed instabilità dell'umore), pertanto in caso di trattamento di durata superiore ai 6 mesi, andrebbe considerata un "add-back therapy" per ridurre al minimo gli effetti collaterali (41).

Un recente studio pilota ipotizza inoltre l'utilizzo degli antagonisti del GnRH per il trattamento dell'adenomiosi, evidenziando una buona efficacia nella riduzione del volume uterino e dei sintomi di dolore pelvico e sanguinamento, mediante somministrazione orale di linzagolix (55).

Contraccettivi orali combinati

L'utilizzo di contraccettivi orali combinati nell'adenomiosi è basato sull'induzione dell'atrofia dell'endometrio preceduta dalla decidualizzazione che riduce il dolore e l'AUB; l'amenorrea risultante può dare sollievo dai sintomi. Inoltre i COC sopprimono l'espressione dell'aromatasi nell'endometrio eutopico e nei focolai adenomiosici (41). Nonostante il comune uso off-label dei contraccettivi orali combinati per i sintomi correlati all'adenomiosi con un soddisfacente controllo del dolore a lungo termine, non sono disponibili studi randomizzati controllati ben condotti per supportarne il trattamento farmacologico dell'adenomiosi. L'unico studio di confronto con il DNG evidenzia un analogo miglioramento del pattern mestruale nei due gruppi, ma una maggior efficacia su dolore e volume uterino nel gruppo DNG, a fronte di più frequenti effetti collaterali (56).

Altre terapie ormonali per l'adenomiosi

Altri farmaci progestinici sono usati per il trattamento dei sintomi associati all'adenomiosi, come il noretisterone acetato e il danazolo, anche se l'utilizzo di quest'ultimo sia molto limitato per gli effetti androgenici sistemici. Gli inibitori dell'aromatasi, in particolare il letrozolo, possono rappresentare un'opzione nei casi di adenomiosi grave refrattaria agli analoghi del GnRH e al danazolo, in pazienti che desiderano preservare la fertilità, pur considerando i possibili effetti collaterali. Altre opzioni terapeutiche, seppur non utilizzate routinariamente nella pratica clinica, sono rappresentate da SPRM, bromocriptina vaginale e acido valproico (41).

KEY POINTS

- Il trattamento medico gioca un ruolo importante nella gestione delle pazienti con adenomiosi, soprattutto nelle forme di adenomiosi diffusa dove rappresenta una scelta valida per il controllo dei sintomi associati.
- Nessun farmaco tra quelli disponibili ha indicazione specifica per il trattamento dell'adenomiosi, tuttavia quelli comunemente usati sono efficaci nella gestione sia del dolore pelvico che del sanguinamento uterino anomalo.
- Il dispositivo LNG-IUS e il dienogest sembrano dare buoni risultati per il controllo del sanguinamento e del dolore pelvico, nel trattamento a lungo termine
- Sono necessari studi randomizzati controllati che confrontino i diversi trattamenti farmacologici per l'adenomiosi, con popolazioni omogenee per fenotipo di malattia (fascia di età, sintomi, tipologia di diagnosi, tipo di adenomiosi), che considerino anche la comorbidità con l'endometriosi

TERAPIA CHIRURGICA DELL'ADENOMIOSI

Attualmente non esistono linee guida per la gestione di questa patologia, per cui la scelta del trattamento - ed in particolare il ricorso alla chirurgia - rimangono oggetto di dibattito. Le indicazioni al trattamento chirurgico non sono definite: l'intervento chirurgico viene pertanto proposto dal ginecologo solo dopo una adeguata valutazione della paziente ed in linea con le necessità della stessa.

La principale indicazione alla chirurgia rimane uno scarso controllo della sintomatologia con la sola terapia medica. Molto spesso l'adenomiosi può essere associata a infertilità o ad aborti ricorrenti (58), specialmente nelle forme focali, per cui anche in questo caso può essere percorribile un intervento di adenomiotomia. A volte l'adenomiosi può essere un riscontro inatteso durante l'esecuzione di un intervento chirurgico pianificato come la miomectomia, in quanto le caratteristiche ecografiche e la sintomatologia delle due patologie sono di difficile differenziazione; pertanto, la diagnosi differenziale risulta spesso complessa. Ciò rende l'intervento più arduo visto che l'adenomioma, al contrario del leiomioma, è privo di una capsula ed il piano di clivaggio con il miometrio sano non è quasi mai individuabile. In questi casi il confine tra adenomiosi e tessuto sano può essere evidenziato solo tramite la palpazione manuale da parte del chirurgo: ciò rende preferibile il ricorso ad una tecnica "open" (59).

ISTERECTOMIA: IL TRATTAMENTO DEFINITIVO

L'isterectomia è considerata il trattamento definitivo dell'adenomiosi dato che è l'unica chirurgia in grado di garantire una exeresi completa della malattia, anche per i casi di adenomiosi diffusa. Trova, inoltre, una forte indicazione anche in pazienti affette da adenomiosi focale non desiderose di gravidanza poiché previene una potenziale recidiva di patologia (60). L'isterectomia risolve completamente la sintomatologia metrorragica e mostra ottimi risultati anche per il controllo del dolore. La tecnica chirurgica può variare, ma è preferibile evitare l'isterectomia subtotale in

quanto esistono evidenze di una ricomparsa delle lesioni sul moncone cervicale o sul setto retto-vaginale (61). Al momento si preferiscono tecniche minimamente invasive rispetto alla tecnica laparotomica. L'isterectomia per via vaginale, nonostante sia considerata un'opzione sicura con buoni risultati post-operatori (61), ha mostrato un incrementato rischio di danno vescicale in pazienti affette da adenomiosi (62). Un approccio laparoscopico, oltre ad essere preferito per un miglior recupero post-operatorio, è anche gravato da minori tassi di complicanze intraoperatorie (63).

EMBOZZAZIONE DELLE ARTERIE UTERINE

Nelle donne prive di desiderio di gravidanza, l'embolizzazione delle arterie uterine può essere efficace per ridurre i sintomi correlati all'adenomiosi, soprattutto la metrorragia (64). È anche un'opzione per le donne che rifiutano o hanno controindicazioni a interventi chirurgici o che hanno fallito il trattamento ormonale. I tassi di successo sono però modesti. Infatti, solo circa il 25% delle pazienti ha una riduzione del volume uterino e controllo dei sintomi e la maggior parte richiede un ulteriore trattamento (65,66).

TRATTAMENTI CHIRURGICI CONSERVATIVI

In pazienti in età fertile che ricercano una gravidanza e in pazienti con desiderio di preservare l'utero è possibile ricorrere a tecniche chirurgiche conservative quali resezioni di adenomiosi "uterus-sparing". Questa classe di interventi risulta tecnicamente complessa per la difficile individuazione di un piano di clivaggio tra tessuto patologico e tessuto sano. Inoltre, i trattamenti conservativi per adenomiosi sono gravati da un alto tasso di complicanze specialmente durante la gravidanza. Una review della letteratura ha evidenziato un rischio maggiore dell'1% di rottura d'utero a seguito di adenomiectomia (67), più alto dello 0.26% (68) di rischio associato all'intervento di miomectomia. Tra i fattori responsabili possiamo considerare la metodica utilizzata per l'incisione siero-miometriale (lama fredda vs elettrochirurgia), la quantità di tessuto asportato e la conseguente entità del difetto muscolare residuo, tecnica di ricostruzione, complicanze perioperatorie, durata della contraccezione post-operatoria ed esperienza dell'operatore (69). L'approccio chirurgico può essere sia laparotomico che laparoscopico. L'adenomiectomia laparotomica è una tecnica che consente una exeresi parziale della malattia. Ne esistono molte varianti, di cui le più utilizzate sono la resezione a cuneo e l'incisione trasversale a H (70). Altre tecniche laparotomiche conservative invece ambiscono ad una rimozione completa, quali i metodi triple o double flap (dipenden-

temente dall'apertura o meno della cavità uterina) o la dissezione in simmetrica (71). In rapporto alla via di accesso chirurgica, se laparoscopica o laparotomica, Quando comparata alla tecnica laparotomica, l'adenomiectomia laparoscopica risulta più spesso correlata a difettosa ricostruzione della componente miometriale residua, con incremento del rischio di complicanze (71). Si è infatti vista una forte correlazione tra le rotture d'utero e l'utilizzo di elettrocauterizzazione, maggiormente usata in laparoscopia (72), che provoca risultati inferiori in termini di cicatrizzazione. Studi effettuati sulla miomectomia hanno dimostrato che la laparoscopy-assisted laparotomy è un'alternativa sicura alla laparotomia (73) poiché permette una sutura dei margini uterini più efficace e diminuisce i tempi operatori. I medesimi vantaggi si riscontrano per la rimozione di adenomiomi. Tuttavia, l'adenomioma ha una consistenza più dura e i margini non sono sempre ben individuabili. Per questo la laparoscopia, non potendosi avvalere della palpazione manuale dell'operatore, porta a una resezione incompleta del tessuto patologico e rende la ricostruzione della parete uterina meno agevole, incrementando il rischio di rottura della sutura. Nonostante un approccio open sia quindi fortemente consigliato, anche per il trattamento dell'adenomiosi, come per i miomi, sono stati rilevati vantaggi nell'utilizzo di laparotomia assistita da laparoscopia.

KEY POINTS

- L'isterectomia rimane il trattamento definitivo per l'adenomiosi.
- L'embolizzazione delle arterie uterine è utilizzata per ridurre la sintomatologia in donne che rifiutano o non sono eleggibili per un trattamento chirurgico o che non hanno tratto beneficio dalla terapia medica, con però solo modesti benefici.
- Gli adenomiomi sono spesso un reperto inaspettato durante un intervento chirurgico programmato per miomectomia e rendono l'esecuzione dell'intervento più difficoltosa per la mancanza di un chiaro piano di clivaggio.
- Lesioni adenomiotiche focali possono essere trattate in laparoscopia.
- Per l'adenomiosi diffusa è preferibile, invece, un approccio laparotomico.
- La chirurgia open è più efficace della chirurgia laparoscopica, porta ad una più completa asportazione della patologia, riduce il rischio di complicanze e previene le recidive.
- La chirurgia dell'adenomiosi è però gravata da un incrementato rischio di complicanze della gravidanza, tra cui la rottura d'utero

ADENOMIOSI ED INFERTILITÀ

L'adenomiosi si riscontra comunemente nelle donne infertili; tuttavia non è ancora chiaro quanto questa abbia un effetto condizionante negativamente gli outcomes riproduttivi.

La prevalenza riportata in letteratura nelle pazienti infertili varia tra il 7% e il 27% e nelle pazienti con insuccessi riproduttivi dopo tecniche di procreazione medicalmente assistita è del 34% (1); tuttavia è difficile definire questi dati con precisione per

- la mancanza di criteri diagnostici basati su esami strumentali non invasivi (USG vs MR). (2)
- l'eterogeneità dei dati dovuta ai due distinti fenotipi di adenomiosi, focale (FAOM) e diffusa, che non sono sempre considerati separatamente negli studi; le due entità sembrano essere responsabili di distinte conseguenze sulla fertilità; in letteratura è riportata una associazione indipendente tra FAOM ed infertilità. (8)
- La tipologia di studi (soprattutto retrospettivi e pochi RCT)

Sebbene una relazione causale tra adenomiosi e infertilità sia stata ripetutamente suggerita, mancano ancora conclusioni definitive (Brosens et al. 2010; Campo et al., 2012; Sunkara & Khan, 2012; Tomassetti et al., 2013; Younes & Tulandi, 2017; Sharma et al., 2019)

I meccanismi patogenetici chiamati in causa nel condizionamento della fertilità sono molto complessi e, portano come ultimo effetto, ad un alterato impianto embrionale (12;13).

IMPATTO SULLE TECNICHE DI RIPRODUZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

Negli ultimi 10 anni diverse Review e metanalisi hanno affrontato questo tema (4-5-6) giungendo alla conclusione che le donne con adenomiosi, sottoposte a tecniche di PMA, hanno tassi di impianto e pregnancy rate inferiori, e tassi di aborto spontaneo più elevati (circa il doppio) rispetto alle pazienti senza adenomiosi. Purtroppo anche gli studi degli ultimi anni non hanno portato a conclusioni definitive: sono contrastanti, di difficile comparazione e metodologicamente diversi:

retrospettivo	negative impact (Sharma et al RBM 2019)
prospettici	not alter IVF outcomes (Higgins et al Hum Reprod Open 2021)
osservazionale	negative impact (Bourdon et al Human Reproduction 2022)

Naftalin J et al. (9) hanno descritto sette criteri altamente riproducibili e abbastanza sensibili per effettuare una diagnosi di adenomiosi; è riportata una forte correlazione negativa con i risultati di tecniche di riproduzione assistita (ART) PMA: maggiore è il numero di criteri individuati nella paziente, minore è la percentuale di successo dopo fecondazione in vitro.

Un recente studio su 1146 pazienti con adenomiosi ha riportato effetti negativi sugli esiti della fecondazione in vitro/ICSI dimostrando che nelle pazienti con adenomiosi il trasferimento di embrioni a fresco riporta tassi di nati vivi significativamente inferiori nelle donne con adenomiosi rispetto al donne con solo infertilità da fattore tubarico. (14)

PROTOCOLLI FARMACOLOGICI DI INDUZIONE DELL'OVULAZIONE "DEDICATI"

Considerando gli effetti avversi dell'adenomiosi sulla fertilità, sono stati utilizzati molti protocolli di stimolazione ovarica controllata con l'obiettivo di migliorare i risultati riproduttivi.

Sembrerebbe che il GnRHa possa avere effetti specifici nelle donne con adenomiosi riducendo o sopprimendo l'espressione dell'ossido nitrico sintetasi (NOS) nell'endometrio e quindi riducendo la concentrazione di radicali liberi nell'epitelio ghiandolare. L'analogo del GnRH potrebbe anche diminuire l'espressione dell'aromatasi P450, che è sovraespressa nei pazienti con adenomiosi, aumentando la ricettività uterina. Inoltre il GnRHa non influenza in modo significativo il

processo di decidualizzazione delle cellule stromali endometriali e sembra non avere ripercussioni sull'invasione di blastocisti umane.

Vari studi, prevalentemente retrospettivi, hanno valutato la terapia con GnRHa dimostrando una potenziale efficacia o negando reali benefici, dell'aggiunta di GnRH-a al ciclo di trattamento in termini di outcome sia con transfer di embrioni freschi sia FET.

Resta ancora non definitivamente chiarito se l'uso *di GnRH-a ultra lungo* migliori il tasso di gravidanza nella AD e riduca il tasso di aborto spontaneo precoce rispetto al protocollo lungo GnRH-a.

Sono stati utilizzati vari regimi di stimolazione in cicli di PMA combinati con un agonista del GnRH long protocol). Alcuni AA riportano un maggior successo con trasferimento di embrioni vetrificati rispetto al trasferimento di embrioni freschi tra le donne con adenomiosi (18)

Tuttavia, non sono ancora disponibili prove sufficienti per sostenere la preferenza per un particolare regime rispetto a un altro.

Retrospettivo	similar reproductive outcomes (Muzi Li et al Reports 2021)
retrospettivo	The ultra-long GnRH-a protocol during IVF/ICSI improves pregnancy outcomes in women with adenomyosis (Jie Lan et al Frontiers in Endocrinology 2021)
Osservazionale	ultra-long GnRH agonist protocol better pregnancy outcome than long GnRH agonist protocol (Wang et al RBMO2020)

LE TECNICHE CHIRURGICHE FERTILITY SPARING E GLI ESITI NELLE PAZIENTI CON AD FOCALE E DIFFUSA

Sulla base delle prove attualmente disponibili, i benefici della gestione chirurgica conservativa per migliorare la fertilità nelle donne con AD focale e diffusa sembrano variare notevolmente in base alle caratteristiche della singola paziente. Le pazienti con adenomiosi focale potrebbero ottenere una migliore pregnancy rate e meno esiti avversi in gravidanza dopo chirurgia conservativa rispetto a quelle con AD diffusa.

Sono tuttavia necessarie ulteriori ricerche per supportare questo risultato e non vi sono prove insufficienti per supportare l'uso di routine della chirurgia conservativa in entrambi i gruppi per migliorare i risultati riproduttivi rispetto alla gestione medica o all' expectant management.

Non vi sono prove sufficienti per supportare l'uso sistematico della PMA rispetto all'expectant management dopo un intervento chirurgico fertility sparing.

Fino a quando non saranno disponibili studi su larga scala ben controllati sull'infertilità associata all'AD, la gestione chirurgica dovrebbe essere adattata caso per caso e quindi personalizzata

In considerazione dei non chiari benefici della chirurgia conservativa e del rischio di esiti avversi della gravidanza, il trattamento medico dovrebbe rimanere l'opzione di prima linea.

La chirurgia conservativa può essere un'opzione ragionevole sia per le donne più giovani con concomitante dismenorrea o menorragia sia nei casi di ripetuti fallimenti di impianto, aborti ripetuti e infertilità refrattaria;

Bisogna essere cauti nel bilanciare la massima citoreduzione pur conservando un tessuto adeguato per mantenere l'integrità uterina ; e le pazienti devono essere opportunamente informate sul potenziale aumento del rischio di eventi avversi della gravidanza come la rottura dell'utero: radicali sulla patologia ma conservativi sulla funzione!

KEY POINTS

- L'adenomiosi condiziona la fertilità e gli esiti delle tecniche di riproduzione medicalmente assistita ma i dati della letteratura non sono supportati da evidenze forti per l'assenza di RCT e per la tipologia di studi presenti in letteratura che non stratificano la popolazione per fenotipo di adenomiosi
- La fase diagnostica strumentale non può prescindere dalla corretta definizione nelle pazienti infertili del fenotipo di adenomiosi anche per un adeguato counseling
- I protocolli farmacologici utilizzati nell'ambito delle tecniche di PMA dovrebbero tener conto della gravità del quadro adenomiosico prediligendo una down regulation GnRH-a con protocollo ultra lungo
- La chirurgia conservativa può essere un'opzione ragionevole sia per le donne più giovani con concomitante dismenorrea o menorragia o sia nei casi di ripetuti fallimenti di impianto, aborti ripetuti e infertilità refrattaria nonostante trattamenti precedenti

ADENOMIOSI E OUTCOME OSTETRICI

L'adenomiosi uterina si associa ad un rischio aumentato di alcune complicanze ostetriche attraverso meccanismi fisiopatogenetici ancora non del tutto chiari, ma probabilmente principalmente connessi ad un'anomalia della JZ.

Il limite principale degli studi ad oggi condotti sull'adenomiosi e le complicanze ostetriche è legato al fatto che si tratta nella maggior parte dei casi di lavori retrospettivi, senza standardizzazione dei criteri utilizzati per la diagnosi e che includono gruppi eterogenei di donne (1,2). Anche per le donne desiderose di gravidanza l'imaging potrebbe svolgere un ruolo fondamentale nel riconoscere precocemente la patologia e quindi identificare le donne potenzialmente a rischio di complicanze ostetriche al fine di ottenere un corretto counseling ed un'adeguata assistenza ostetrica.

ADENOMIOSI GRAVIDANZA E MODALITÀ DEL PARTO

Sembra sempre più evidente che l'adenomiosi uterina può influire negativamente anche sull'andamento della gravidanza e sugli outcome ostetrici, sebbene i meccanismi patogenetici non siano ancora del tutto chiariti.

Un ruolo chiave sembra essere svolto dall'anomala invasione da parte del trofoblasto nella zona giunzionale (JZ) del miometrio, insieme ad un anomalo rimodellamento delle arterie spirali. Le alterazioni della JZ sono state ampiamente descritte nell'adenomiosi ed esse sembrano correlarsi ad anomalie nella decidualizzazione e la placentazione iniziale (2), ma anche altri meccanismi sembrano essere responsabili degli outcome ostetrici sfavorevoli. Sono stati descritti: l'attivazione locale e sistemica di vie proinfiammatorie, la disfunzione endometriale, l'aumento della produzione di prostaglandine a livello miometriale, l'alterazione della contrattilità miometriale (3). Inoltre, l'adenomiosi si associa ad un rischio aumentato di malposizioni fetali e necessità di ricorso a taglio cesareo (3-5). La riduzione dell'elasticità del miometrio, le anomalie di localizzazione ed

invasione placentare, le ridotte dimensioni della cavità a causa dei cambiamenti architettonici del miometrio affetto da adenomiosi, agiscono similmente ai leiomiomi nel favorire malposizioni fetali e quindi possono aumentare il rischio di ricorrere al taglio cesareo.

ADENOMIOSI E RISCHIO DI EMORRAGIA POSTPARTUM (EPP)

Studi recenti hanno dimostrato un significativo aumento del rischio di EPP nelle pazienti affette da adenomiosi (4-6).

Tale aumento del rischio può essere in parte spiegato da un aumento dell'incidenza di anomalie di localizzazione ed invasione placentare, secondarie ad anomalie della JZ. La presenza di una placenta previa, soprattutto se associata a fenomeni di accretismo, può determinare l'insorgenza di un'emorragia pre-, intra- o, attraverso la ritenzione di materiale placentare e/o incompleto secondamento, postpartum (7). Nell'immediato postpartum, inoltre, normalmente le cellule miometriali si contraggono per evitare l'eccessiva perdita di sangue, unitamente al fatto che le arterie spirali mantengono una porzione vasoreattiva che si contrae dopo il secondamento (8). Nell'adenomiosi entrambi questi fenomeni sono alterati, determinando una predisposizione all'EPP.

Un altro fattore da considerare è l'aumentata vascolarizzazione miometriale, legata alla produzione di fattori neoangiogenetici sotto stimolo estrogenico. I vasi che circondano i foci ectopici di endometrio sono spesso fragili e vanno incontro a facili sanguinamenti, probabilmente contribuendo da un lato alla metrorragia, dall'altro all'EPP.

ADENOMIOSI E RISCHIO DI PREECLAMPSIA (PE), RESTRIZIONE DELLA CRESCITA FETALE (IUGR) E PARTO PRETERMINE (PPT)

Diversi studi hanno riscontrato un significativo aumento di PE, IUGR e PPT in pazienti affette da adenomiosi, indipendentemente dal ricorso a tecniche di fecondazione medicalmente assistita. (3-5,10)

Sebbene i meccanismi alla base della PE rimangano ancora non del tutto spiegati, uno dei fattori chiamati principalmente in causa è rappresentato dall'alterato rimodellamento delle arterie spirali. L'anomala placentazione determina progressivamente una riduzione del flusso vascolare ed una ridotta perfusione placentare, con un aumento dello stress ossidativo, fenomeni di apoptosi e

necrosi della struttura sinciziale e secrezione all'interno della circolazione materna di citochine pro-infiammatorie. Tali alterazioni sembrerebbero connesse all'insorgenza della PE (11). Lo stesso stimolo pro-infiammatorio sembra essere coinvolto nella genesi del PPT (12).

Accanto a questo, un ruolo sembra essere svolto dal progesterone. Il progesterone è essenziale per la gravidanza regolando il tono della muscolatura uterina in termini miolitici. Nell'adenomiosi, la riduzione del progesterone circolante o un'alterazione a livello recettoriale può essere correlato all'insorgenza di PPT.

KEY POINTS

- L'adenomiosi può predisporre all'insorgenza di EPP attraverso anomalie di localizzazione ed invasione placentare, anomalie della contrattilità miometriale, aumentata vascolarizzazione miometriale.
- L'adenomiosi può rappresentare un fattore di rischio all'insorgenza di PE e IUGR attraverso anomalie di invasione del trofoblasto e fenomeni proinfiammatori. Gli stessi fenomeni proinfiammatori sembrano essere alla base di un aumentato rischio di PPT con cui condivide parte del meccanismo patogenetico.

BIBLIOGRAFIA

1. Bergeron C, Amant F, Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20(4):511-21. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.016
2. Vercellini P, Parazzini F, Oldani S, Panazza S, Bramante T, Crosignani PG. Adenomyosis at hysterectomy: a study on frequency distribution and patient characteristics. *Hum Reprod.* 1995;10(5):1160-2. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136111
3. Parazzini F, Mais V, Cipriani S, Busacca M, Venturini P; GISE. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: results from a prospective multicentric study in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;143(2):103-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2008.12.010.
4. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS, FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113(1):3-13.
5. Abbott JA. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)-Pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;40:68-81. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.006.
6. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res.* 2019 Mar 13;8:F1000 Faculty Rev-283. doi: 10.12688/f1000research.17242.1.
7. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, Abrão MS, Carmona F, Fraser IS, Gordts S, Guo SW, Just PA, Noël JC, Pistofidis G, Van den Bosch T, Petraglia F. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update.* 2020 Apr 15;26(3):392-411. doi:10.1093/humupd/dmz049.
8. Guo SW. Cracking the Enigma of Adenomyosis: An Update on Its Pathogenesis and Pathophysiology. *Reproduction.* 2022;REP-22-0224. doi: 10.1530/REP-22-0224.
9. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, Huang SJ, Chapron C, Guo SW, Petraglia F. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(5):592-601. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016.

10. Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, Giudice LC. Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis. *Semin Reprod Med.* 2020;38(2-03):129-143. doi: 10.1055/s-0040-1716687.
11. Upson K, Missmer SA. Epidemiology of Adenomyosis. *Semin Reprod Med.* 2020;38(2-03):89-107. doi: 10.1055/s-0040-1718920.
12. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Daguati R, Abbiati A, Fedele L. Adenomyosis: epidemiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20(4):465-77. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.017.
13. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelou D, Holland T, Jurkovic D. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. *Hum Reprod.* 2012 Dec;27(12):3432-9. doi: 10.1093/humrep/des332.
14. Pinzauti S, Lazzeri L, Tosti C, Centini G, Orlandini C, Luisi S, Zupi E, Exacoustos C, Petraglia F. Transvaginal sonographic features of diffuse adenomyosis in 18-30-year-old nulligravid women without endometriosis: association with symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(6):730-6. doi: 10.1002/uog.14834.
15. Lazzeri L, Di Giovanni A, Exacoustos C, Tosti C, Pinzauti S, Malzoni M, Petraglia F, Zupi E. Preoperative and Postoperative Clinical and Transvaginal Ultrasound Findings of Adenomyosis in Patients With Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod Sci.* 2014;21(8):1027-1033. doi: 10.1177/1933719114522520.
16. Chapron C, Tosti C, Marcellin L, Bourdon M, Lafay-Pillet MC, Millischer AE, Streuli I, Borghese B, Petraglia F, Santulli P. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Hum Reprod.* 2017;32(7):1393-1401. doi: 10.1093/humrep/dex088.
17. Isaacson K, Loring M. Symptoms of Adenomyosis and Overlapping Diseases. *Semin Reprod Med.* 2020;38(2-03):144-150. doi: 10.1055/s-0040-1721795.
18. Vannuccini S, Jain V, Critchley H, Petraglia F. From menarche to menopause, heavy menstrual bleeding is the underrated compass in reproductive health. *Fertil Steril.* 2022;118(4):625-636. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.07.021.
19. Taran FA, Weaver AL, Coddington CC, Stewart EA. Characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a case-control study. *Hum Reprod* 2010;25:1177-1182.
20. Habiba M, Benagiano G. Classifying Adenomyosis: Progress and Challenges. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:12386.
21. Exacoustos C, Lazzeri L, Martire FG, Russo C, Martone S, Centini G, Piccione E, Zupi E. Ultrasound Findings of Adenomyosis in Adolescents: Type and Grade of the Disease. *J Minim Invasive Gynecol.* 2022;29:291-299.
22. Saba, L.; Guerriero, S.; Sulcis, R.; Ajossa, S.; Melis, G.; Mallarini, G. Agreement and Reproducibility in Identification of Endometriosis Using Magnetic Resonance Imaging. *Acta Radiol.* 2010, 51, 573-580.
23. Champaneria, R.; Abedin, P.; Daniels, J.; Balogun, M.; Khan, K.S. Ultrasound Scan and Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis of Adenomyosis: Systematic Review Comparing Test Accuracy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2010, 89, 1374-1384.

24. Tellum T, Nygaard S, Lieng M. Noninvasive Diagnosis of Adenomyosis: A Structured Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy in Imaging. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27:408-418.e3
25. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46:284-98.
26. Harmsen MJ, Van den Bosch T, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, Hehenkamp WJK, Groenman F, De Bruyn C, Rasmussen C, Lazzeri L, Jokubkiene L, Jurkovic D, Naftalin J, Tellum T, Bourne T, Timmerman D, Huirne JAF. Consensus on revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) features of adenomyosis: results of modified Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;60:118-131
27. Van den Bosch, T.; de Bruijn, A.M.; de Leeuw, R.A.; Dueholm, M.; Exacoustos, C.; Valentin, L.; Bourne, T.; Timmerman, D.; Huirne, J.A.F. Sonographic Classification and Reporting System for Diagnosing Adenomyosis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019, 53, 576–582.Exa class
28. Lazzeri L, Morosetti G, Centini G, Monti G, Zupi E, Piccione E, Exacoustos C. A sonographic classification of adenomyosis: interobserver reproducibility in the evaluation of type and degree of the myometrial involvement. *Fertil Steril.* 2018;110:1154-1161.
29. Bazot, M.; Bharwani, N.; Huchon, C.; Kinkel, K.; Cunha, T.M.; Guerra, A.; Manganaro, L.; Buñesch, L.; Kido, A.; Togashi, K.; et al. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines: MR Imaging of Pelvic Endometriosis. *Eur. Radiol.* 2017, 27, 2765–2775.
30. Celli V, Dolciami M, Ninkova R, Ercolani G, Rizzo S, Porpora MG, Catalano C, Manganaro L. MRI and Adenomyosis: What Can Radiologists Evaluate? *Int J Environ Res Public Health.* 2022;11;19:5840.
31. Bazot M, Daraï E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertil Steril.* 2018;109:389-397
32. Guerriero, S., Saba, L., Pascual, MA, Ajossa, S., Rodriguez, I., Mais, V. e Alcazar, JL (2018), Transvaginal ultrasound versus magnetic resonance imaging for diagnosing adenomyosis. A systematic review and head-to-head meta-analysis, *Obstet Gynecol*, 51: 586 595.
33. Champaneria R, Abedin P, Daniels J, Balogun M, Khan KS. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89:1374-84.
34. Zhang M, Bazot M, Tsatoumas M, Munro MG, Reinhold C. MRI of Adenomyosis: Where Are We Today? *Can Assoc Radiol J.* 2022 Jul 20:8465371221114197.
35. Habiba M, Gordts S, Bazot M, Brosens I, Benagiano G. Exploring the challenges for a new classification of adenomyosis. *Reprod Biomed Online.* 2020 Apr;40(4):569-581

36. Novellas S, Chassang M, Delotte J, Toullalan O, Chevallier A, Bouaziz J, Chevallier P. MRI characteristics of the uterine junctional zone: from normal to the diagnosis of adenomyosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196:1206-13.
37. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelos D, Foo X, Jurkovic D. Is adenomyosis associated with menorrhagia? *Hum Reprod.* 2014;29:473-9.
38. Naftalin J, Hoo W, Nunes N, Holland T, Mavrelos D, Jurkovic D. Association between ultrasound features of adenomyosis and severity of menstrual pain. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47:779-83.
39. Exacoustos C, Morosetti G, Conway F, Camilli S, Martire FG, Lazzeri L, Piccione E, Zupi E. New Sonographic Classification of Adenomyosis: Do Type and Degree of Adenomyosis Correlate to Severity of Symptoms? *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27:1308-1315.
40. Alcázar JL, Vara J, Usandizaga C, Ruiz-Zambrana A, Antunes D, Ajossa S, Pascual MA, and Guerriero S. Transvaginal ultrasound versus magnetic resonance imaging for diagnosing adenomyosis. A systematic review and head-to-head meta-analysis. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* in press
41. Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, Sorbi F, Petraglia F. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertil Steril.* 2018 Mar;109(3):398-405. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.013.
42. Osuga Y, Fujimoto-Okabe H, Hagino A. Evaluation of the efficacy and safety of dienogest in the treatment of painful symptoms in patients with adenomyosis: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *Fertil Steril.* 2017 Oct;108(4):673-678. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.021.
43. Neriishi K, Hirata T, Fukuda S, Izumi G, Nakazawa A, Yamamoto N, Harada M, Hirota Y, Koga K, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y. Long-term dienogest administration in patients with symptomatic adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(8):1439-1444. doi: 10.1111/jog.13674.
44. Osuga Y, Watanabe M, Hagino A. Long-term use of dienogest in the treatment of painful symptoms in adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017 Sep;43(9):1441-1448. doi: 10.1111/jog.13406.
45. Nagata C, Yanagida S, Okamoto A, Morikawa A, Sugimoto K, Okamoto S, et al. Risk factors of treatment discontinuation due to uterine bleeding in adenomyosis patients treated with dienogest. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38:639-44.
46. Fawzy M, Mesbah Y. Comparison of dienogest versus triptorelin acetate in premenopausal women with adenomyosis: a prospective clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292:1267-71.
47. Matsushima T, Akira S, Yoneyama K, Takeshita T. Recurrence of uterine adenomyosis after administration of gonadotropin-releasing hormone agonist and the efficacy of dienogest. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(6):521-524. doi: 10.1080/09513590.2019.1683818.

48. Ota I, Taniguchi F, Ota Y, Nagata H, Wada I, Nakaso T, Ikebuchi A, Sato E, Azuma Y, Harada T. A controlled clinical trial comparing potent progestins, LNG-IUS and dienogest, for the treatment of women with adenomyosis. *Reprod Med Biol.* 2021;20(4):427-434. doi: 10.1002/rmb2.12408.
49. Fedele L, Portuese A, Bianchi S, Dorta M, Raffaelli R. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1997;68:426–9.
50. Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Akgul MA, Kaplan M, Karcaaltincaba M, Haberal A, et al. Comparison of levonorgestrel intrauterine system versus hysterectomy on efficacy and quality of life in patients with adenomyosis. *Fertil Steril* 2011;95:497–502.
51. Li L, Leng J, Jia S, Lang J. Treatment of symptomatic adenomyosis with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;146(3):357-363. doi: 10.1002/ijgo.12887.
52. Abbas AM, Samy A, Atwa K, Ghoneim HM, Lotfy M, Saber Mohammed H, et al. The role of levonorgestrel intra-uterine system in the management of adenomyosis: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(5):571-581. doi: 10.1111/aogs.13798.
53. Lee KH, Kim JK, Lee MA, Ko YB, Yang JB, Kang BH, Yoo HJ. Relationship between uterine volume and discontinuation of treatment with levonorgestrel-releasing intrauterine devices in patients with adenomyosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;294(3):561-6. doi: 10.1007/s00404-016-4105-y.
54. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Nakashima M, Ishimaru T, et al. Cell proliferation effect of GnRH agonist on pathological lesions of women with endometriosis, adenomyosis and uterine myoma. *Hum Reprod* 2010; 25:2878–90.
55. Donnez J, Donnez O, Tourniaire J, Brethous M, Bestel E, Garner E, Charpentier S, Humberstone A, Loumaye E. Uterine Adenomyosis Treated by Linzagolix, an Oral Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor Antagonist: A Pilot Study with a New ‘Hit Hard First and then Maintain’ Regimen of Administration. *J Clin Med.* 2021 10;10(24):5794. doi: 10.3390/jcm10245794.
56. Hassanin AI, Youssef AA, Yousef AM, Ali MK. Comparison of dienogest versus combined oral contraceptive pills in the treatment of women with adenomyosis: A randomized clinical trial. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021 Aug;154(2):263-269. doi: 10.1002/ijgo.13600.
57. Farquhar C, Brosens I. Medical and surgical management of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20: 603-16. PubMed PMID:16563872.
58. Streuli I, Dubuisson J, Santulli P, de Ziegler D, Batteux F, Chapron C (2014) An update on the pharmacological management of adenomyosis. *Expert Opin Pharmacother* 15(16):2347–2360
59. Osada H, Nagaishi M, Teramoto S. Shikyukin furappuho niyorushikyu-senkinsho teki-shutsujutsu: Rinshoteki choki-yogo oyobi shikyuharetsu-yobokoka no kento. [Adeno-

- myomectomy by uterine muscle flap method: Clinical outcome and investigation of the preventive effect on uterine rupture.]. *Obstet Gynecol (Tokyo)* 2017;84:1303–15.
60. Abbott JA (2017) Adenomyosis and abnormal uterine bleeding (AUB-A)—pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 40:68–81
 61. Pepas L, Deguara C, Davis C (2012) Update on the surgical management of adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 24(4):259–264
 62. Furuhashi M, Miyabe Y, Katsumata Y, Oda H, Imai N (1998) Comparison of complications of vaginal hysterectomy in patients with leiomyomas and in patients with adenomyosis. *Arch Gynecol Obstet* 262(1–2):69–73
 63. Yavuzcan A, Başbuğ A, Baştan M, Çağlar M, Özdemir İ (2016) The effect of adenomyosis on the outcomes of laparoscopic hysterectomy. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 17(3):150–154
 64. Pelage JP, Jacob D, Fazel A, Namur J, Laurent A, Rymer R, Le Dref O (2005). Midterm results of uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis: initial experience. *Radiology*. 234(3):948.
 65. Kim MD, Kim S, Kim NK, Lee MH, Ahn EH, Kim HJ, Cho JH, Cha SH (2007). Long-term results of uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis. *AJR Am J Roentgenol*.188(1):176.
 66. de Bruijn AM, Smink M, Hehenkamp WJK, Nijenhuis RJ, Smeets AJ, Boekkooi F, Reuwer PJHM, Van Rooij WJ, Lohle PNM. (2017). Uterine Artery Embolization for Symptomatic Adenomyosis: 7-Year Clinical Follow-up Using UFS-Qol Questionnaire. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40(9):1344. Epub 2017 May 17.
 67. Dubuisson JB, Fauconnier A, Deffarges JV, Norgaard C, Kreiker G, Chapron C. Pregnancy outcome and deliveries following laparoscopic myomectomy. *Hum Reprod* 2000;15:869–73.
 68. Sizzi O, Rossetti A, Malzoni M, Minelli L, Grotta FL, Soranna L, et al. Italian multicenter study on complications of laparoscopic myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:453–62.
 69. Osada H., M.D., Ph.D. Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach. *Fertil Steril* 2018;109:406–17.
 70. Sun AJ, Luo M, Wang W, Chen R, Lang JH. Characteristics and efficacy of modified adenomyomectomy in the treatment of uterine adenomyoma. *Chin Med J (Engl)* 2011;124:1322–6.
 71. Osada H, Silber S, Kakinuma T, Nagaishi M, Kato K, Kato O. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. *Reprod Biomed Online* 2011;22:94–9.
 72. Magyary G. Über die Wundheilung nach Elektrischen Operationen. [On healing wounds following electrical operations.]. *Arch Klin Chir* 1931;169:737–53.
 73. Nezhat C, Nezhat F, Bess O, Nezhat CH, Mashiach R. Laparoscopically assisted myomectomy: a report of a new technique in 57 cases. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1994;39:39–44.

COLLANA SIGO 2023

Volume 1

ASPETTI DI GINECOLOGIA BENIGNA

ISTMOCELE



SIGO
SOCIETA' ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

edra

ESTENSORI/REVISORI

Eleonora Castellacci, Dipartimento di Salute Territoriale, Ospedale Palagi, Azienda Sanitaria Toscana Centro, Firenze.

Massimo Candiani, Unità di Ginecologia/Ostetricia, Ospedale San Raffaele, Milano.

Paolo Casadio, Dipartimento di Ginecologia e Fisiopatologia della Riproduzione Umana, IRCCS AOU Ospedale Sant'Orsola, Bologna.

Ursula Catena, Divisione di Ginecologia e Ostetricia, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma.

Attilio Di Spezio Sardo, Dipartimento di Salute Pubblica, Università "Federico II", Napoli.

Fabiana Divina Fascilla, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia Ospedale Di Venere, Bari.

Ivano Mazzon, Arbor Vitae Center, Villa Claudia Hospital, Roma

Luigi Nappi, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Ospedale Universitario di Foggia.

Nicola Colacurci, Dipartimento della Donna e del Bambino, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli.

SOMMARIO

DEFINIZIONE	39
SINTOMATOLOGIA	39
PREVALENZA	39
FISIOPATOLOGIA	41
DIAGNOSI	42
TRATTAMENTO	44
SCELTA DEL TIPO DI APPROCCIO CHIRURGICO	45
TECNICA CHIRURGICA	46
ISTMOCELE E GRAVIDANZA SUCCESSIVA	50
PREVENZIONE	51
BIBLIOGRAFIA	52

DEFINIZIONE

Si intende per Istmocoele “una rientranza del miometrio a livello istmico con una profondità di almeno 2mm”.

SINTOMATOLOGIA

Nella maggior parte dei casi sono asintomatici; frequentemente, la presenza di un infiltrato linfocitario, o l'alterazione anatomica stessa o l'anomala contrattilità del miometrio, possono causare sanguinamento uterino anomalo post-mestruale (SUAP), dismenorrea e dispareunia, dolore pelvico, spotting post-coitale. Recentemente, la sua presenza è stata anche messa in relazione ad infertilità secondaria da endometrite ed endocervicite cronica, responsabili di un quadro di citotossicità e flogosi cronica che influenzerebbero negativamente la qualità del muco cervicale o del liquido spermatico alterando la recettività endometriale e interferendo con l'impianto embrionale.

L'istmocele appare correlato a complicanze ostetriche successive come difetti di placentazione, rottura uterina, gravidanza ectopica e anomalie placentari e deiscenza della sutura.

PREVALENZA

È difficile determinare l'esatta prevalenza di questa patologia perché dipende dal metodo diagnostico utilizzato nonché dalla presenza o assenza di sintomi. La prevalenza riportata in una popolazione casuale di donne con storia di taglio cesareo varia dal 24 al 70% utilizzando la sonografia transvaginale (TVS) e dal 56 all'84% utilizzando la sonoisterografia per instillazione di gel/soluzione salina (SHG). La prevalenza sembra maggiore nelle pazienti con sintomi mentre l'incidenza sembra aumentare con l'aumentare del numero di tagli cesarei precedenti.

FISIOPATOLOGIA

Sebbene il numero di isterotomie sia un importante fattore di rischio, la fisiopatologia di questo difetto anatomico non è ancora chiara. Il motivo per cui compare solo in alcune pazienti sottoposte a tale procedura è incerto. Probabilmente, molteplici fattori di rischio sono coinvolti nello sviluppo di questa condizione; tuttavia, ci sono poche associazioni dimostrate fino ad oggi. Sembrano interferire:

- L'altezza dell'incisione cervicale
- La dilatazione cervicale in fase avanzata
- Il livello della parte presentata
- La posizione del chirurgo
- I fili di sutura

Secondo alcuni autori, la posizione dell'incisione uterina e la posizione del primo operatore durante il taglio cesareo e durante la sutura della breccia isterotomica possono svolgere un ruolo chiave. Un'incisione uterina molto bassa che coinvolge il tessuto cervicale potrebbe influenzare negativamente la guarigione della ferita, a causa della cospicua presenza di muco in quest'area. Questa teoria è ulteriormente supportata dal fatto che un taglio cesareo eseguito quando la dilatazione cervicale è superiore a 5 cm, o la durata del travaglio è superiore a 5 ore, o il livello della parte presentata è avanzato, comporterebbe un maggior rischio di formazione di una nicchia ampia come conseguenza di una ridotta vascolarizzazione del miometrio.

DIAGNOSI

L'**ecografia transvaginale** (TV-US) rappresenta il gold standard per la diagnosi di istmocele, supportata in alcune condizioni dall'ecografia TA. All'ecografia l'istmocele appare come un'area anecogena più frequentemente di forma triangolare con apice rivolto verso la parete uterina anteriore e base che si continua con la cavità in regione cervico-istmica a livello della cicatrice da pregresso taglio cesareo (Figura 1).

La **sonoisterografia** può migliorare la sensibilità e la specificità di rilevamento dell'istmocele delineandone meglio i margini, perché la pressione sviluppata dall'infusione della soluzione salina aumenta il difetto e può anche permettere di identificare raccolte di materiale all'interno del difetto stesso.

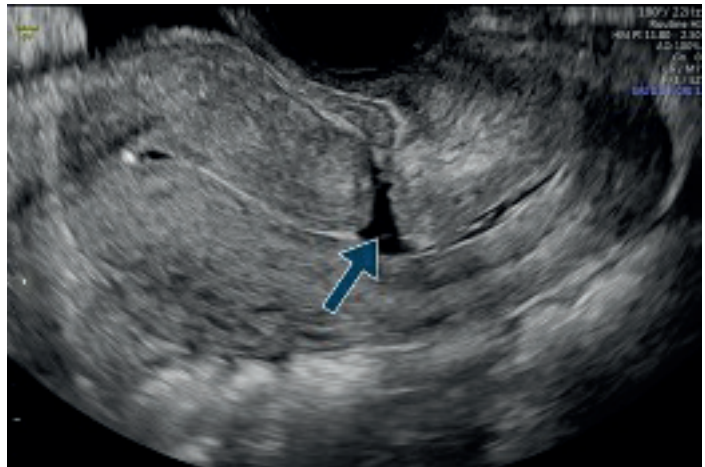


Figura 1: aspetto ecografico dell'istmocele in una scansione sagittale dell'utero (TV-US)

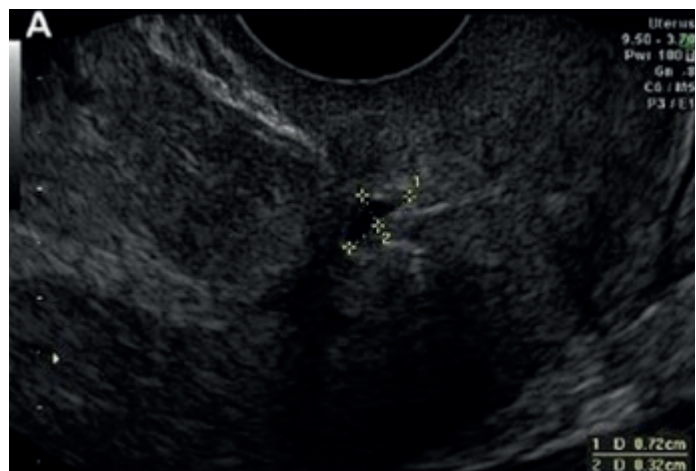


Figura 2: misurazione ecografica della tasca in una scansione sagittale dell'utero (TV-US)

La classificazione di De Vaate del 2010 è ancora la più attuale: prevede la descrizione di:

- forma: triangolare, a semicerchio, a cerchio, rettangolare, a goccia e cisti di inclusione. Le prime due sono le più frequenti
- profondità della tasca
- spessore del miometrio residuo soprastante il difetto
- spessore totale del miometrio adiacente al difetto maggiore

L'**isteroscopia** rappresenta l'indagine di secondo livello, da eseguire nelle seguenti indicazioni:

- pazienti sintomatiche
- pazienti desiderose di prole

L'isteroscopia permette di:

- confermare il sospetto diagnostico ecografico
- valutare le caratteristiche tissutali della tasca
- valutare la coesistenza di flogosi croniche
- escludere patologie organiche associate

TRATTAMENTO

La scelta del trattamento più opportuno deve tenere conto della sintomatologia e del desiderio riproduttivo.

Possiamo quindi distinguere:

- **Pazienti asintomatiche senza desiderio di prole**
 - Trattamento di attesa
- **Pazienti asintomatiche con desiderio di prole**
 - Terapia variabile in rapporto alle caratteristiche anatomiche dell'istmocele, in particolare dello spessore del miometrio residuo soprastante il difetto:
 - » **>3 mm** no indicazione al trattamento chirurgico
 - » **<3 mm** chirurgia
- **Pazienti sintomatiche senza desiderio di prole**
 - Terapia variabile in rapporto alle caratteristiche anatomiche dell'istmocele, in particolare dello spessore del miometrio residuo soprastante il difetto:
 - » **>3 mm** terapia ormonale finalizzata a riduzione significativa del ciclo mestruale. In caso di insuccesso terapia chirurgica
 - » **<3mm** chirurgia
- **Pazienti sintomatiche con desiderio di prole**
 - Chirurgia

SCelta DEL TIPO DI APPROCCIO CHIRURGICO

La scelta del tipo di approccio chirurgico deve essere effettuata in considerazione di: età, sintomatologia, desiderio di future gravidanze e caratteristiche anatomiche dell'istmocele stesso.

Il trattamento chirurgico dell'istmocele si è dimostrato efficace nella risoluzione o miglioramento dei sintomi ad esso correlati quali la dispareunia, dismenorrea, dolore pelvico cronico e nel trattamento del sanguinamento uterino anormale prolungato in oltre l'80% dei casi. In un trial randomizzato controllato è stata riportata una riduzione dello spotting post-mestruale e del discomfort ad esso correlato dopo sei mesi dalla correzione isteroscopia rispetto ad un management conservativo.

Allo stato attuale non vi è una uniformità di opinioni sul tipo di approccio chirurgico, che può essere isteroscopico, vaginale o laparoscopico, tutti con l'obiettivo di correggere la formazione cicatriziale asportando in toto o in parte il tessuto fibrotico-infiammatorio al fine di migliorare in primis la sintomatologia.

Sulla base della letteratura internazionale e dell'esperienza personale, riteniamo attualmente valide queste indicazioni:

- eliminazione del tessuto fibroso per via isteroscopia per istmoceli di dimensioni <5 mm e spessore miometriale residuo > 3mm

In considerazione del rischio di lesioni iatrogene a livello vescicale associato alla procedura isteroscopia in presenza di spessore miometriale residuo < 3mm, l'approccio isteroscopico è sconsigliato se non in presenza di un'*expertise* specifica e di strumentazione e organizzazione del blocco operatorio specifica.

- ricostruzione ab estrinseco del difetto miometriale per via vaginale o laparoscopica per istmoceli di dimensioni > 5 mm e/o <3 mm dello spessore del miometrio residuo

TECNICA CHIRURGICA

LA VIA LAPAROSCOPICA

Consiste nella rimozione dei bordi della tasca con lo scopo di rimuovere il tessuto cicatriziale e chiudere il difetto con una sutura in duplice strato. Il punto cruciale nell'approccio laparoscopico è individuare correttamente l'istmocele. Questo può essere facilitato effettuando un'isteroscopia durante la laparoscopia. L'approccio laparoscopico presenta un rischio inferiore di lesioni vescicali, permettendo una completa escissione del tessuto cicatriziale e un rafforzamento della parete uterina. Nonostante questi vantaggi, ovviamente l'approccio laparoscopico presenta tempi operatori più lunghi (tra i 40 e 90 minuti), una perdita ematica intraoperatoria maggiore e un maggior discomfort successivo per la paziente, con tempi di ricovero maggiori.

LA VIA VAGINALE

Consente di eseguire una procedura mini-invasiva in anestesia loco-regionale, con tempi di ripresa rapidi. Inoltre, l'istmocele si localizza frequentemente a livello cervicale (a circa 3 cm dall'orifizio uterino esterno) rendendo l'approccio vaginale sicuro e immediato da espletare.

La paziente viene sottoposta ad anestesia spinale, posizionata in litotomia e cateterizzata. Viene eseguita un'isteroscopia esplorativa prima del tempo vaginale per visualizzare il difetto. Viene poi eseguita un'incisione trasversale della mucosa vaginale anteriore, con dissezione del tessuto connettivo sottostante e scollamento della vescica, in maniera analoga ai primi passaggi di una colpoisterectomia. Si procede poi a identificare l'istmocele mediante palpazione e transilluminazione sfruttando la luce dell'isteroscopio.

Viene creata una soluzione di continuità a livello del difetto mediante forbici delicate di Metzenbaum posizionate all'interno del canale cervicale. Il tessuto cicatriziale viene isolato mediante pinze di Allis e asportato da tutti i margini della nicchia. Questo passaggio è fondamentale per la giustapposizione di fibre muscolari durante la sutura del difetto. I primi punti della sutura si appoggono a livello dei suoi margini laterali, dove vengono "presi gli apici" durante l'isteroraffia del taglio cesareo. Quest'ultimo passaggio denota quanto sia importante la giusta identificazione e sutura degli angoli della breccia uterina durante il taglio cesareo in primis. Per suturare il difetto, solitamente, si utilizza un doppio strato di punti staccati di filo intrecciato. È consigliabile mantenere la pervietà del canale cervicale posizionandovi un dilatatore di Hegar o mantenendo in sede l'isteroscopio. Alla chiusura del difetto viene completata la colpografia. La verifica degli esiti della procedura può essere eseguita per via isteroscopica (come da Figura 3);

Vantaggi dell'approccio vaginale alla correzione dell'istmocele:

- possibilità di avvalersi di anestesia loco-regionale
- approccio su piani anatomici non precedentemente sottoposti a chirurgia
- accesso agile al difetto uterino
- esame digitale del difetto e approccio transcervicale all'apertura dello stesso

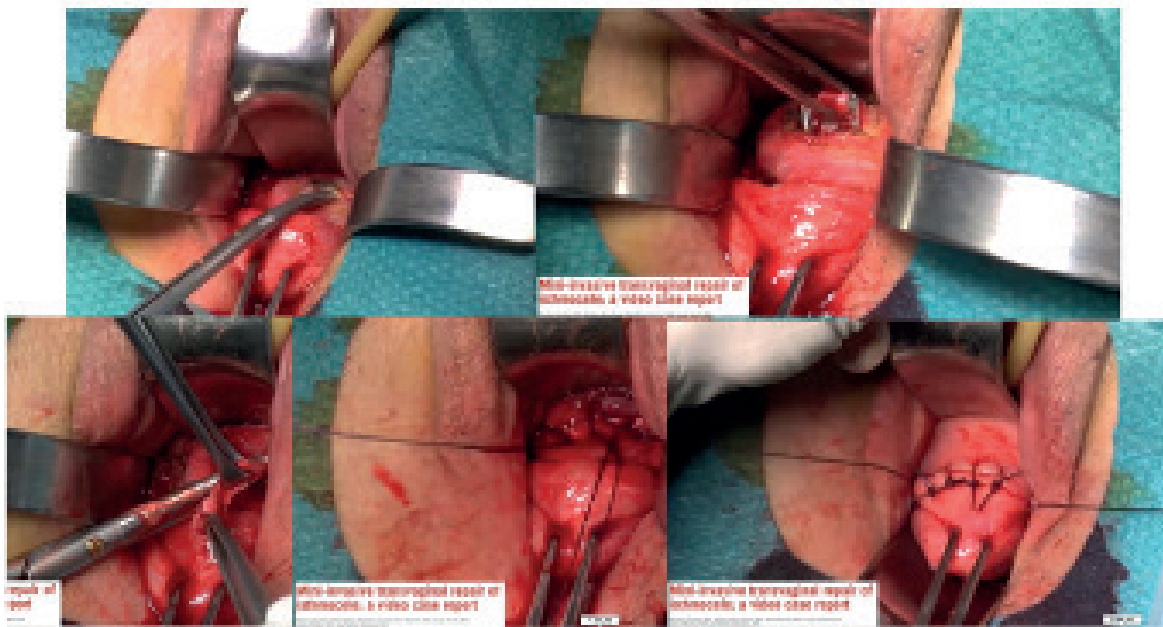


Figura 1. (Prof. Massimo Candiani e Coll.)

L'ISTEROSCOPIA

Prima dell'avvento del miniresettore bipolare da 15 Fr (5mm), l'istmioplastica veniva eseguita utilizzando il resettore da 26Fr (**Figura 1**). La procedura prevede la resezione della tasca dell'istmocele partendo inizialmente dal margine inferiore, procedendo verso quello superiore per finire a livello della parete controlaterale, in modo da rimuovere i margini del diverticolo e mettere in continuità le sue pareti con il canale cervicale, con lo scopo di favorire il drenaggio del sangue mestruale e del muco. Un'attenzione particolare deve essere posta al tetto dell'istmocele, in stretta contiguità con la vescica, dimostrando il ruolo fondamentale di una corretta valutazione ecografica della tasca prima della procedura.

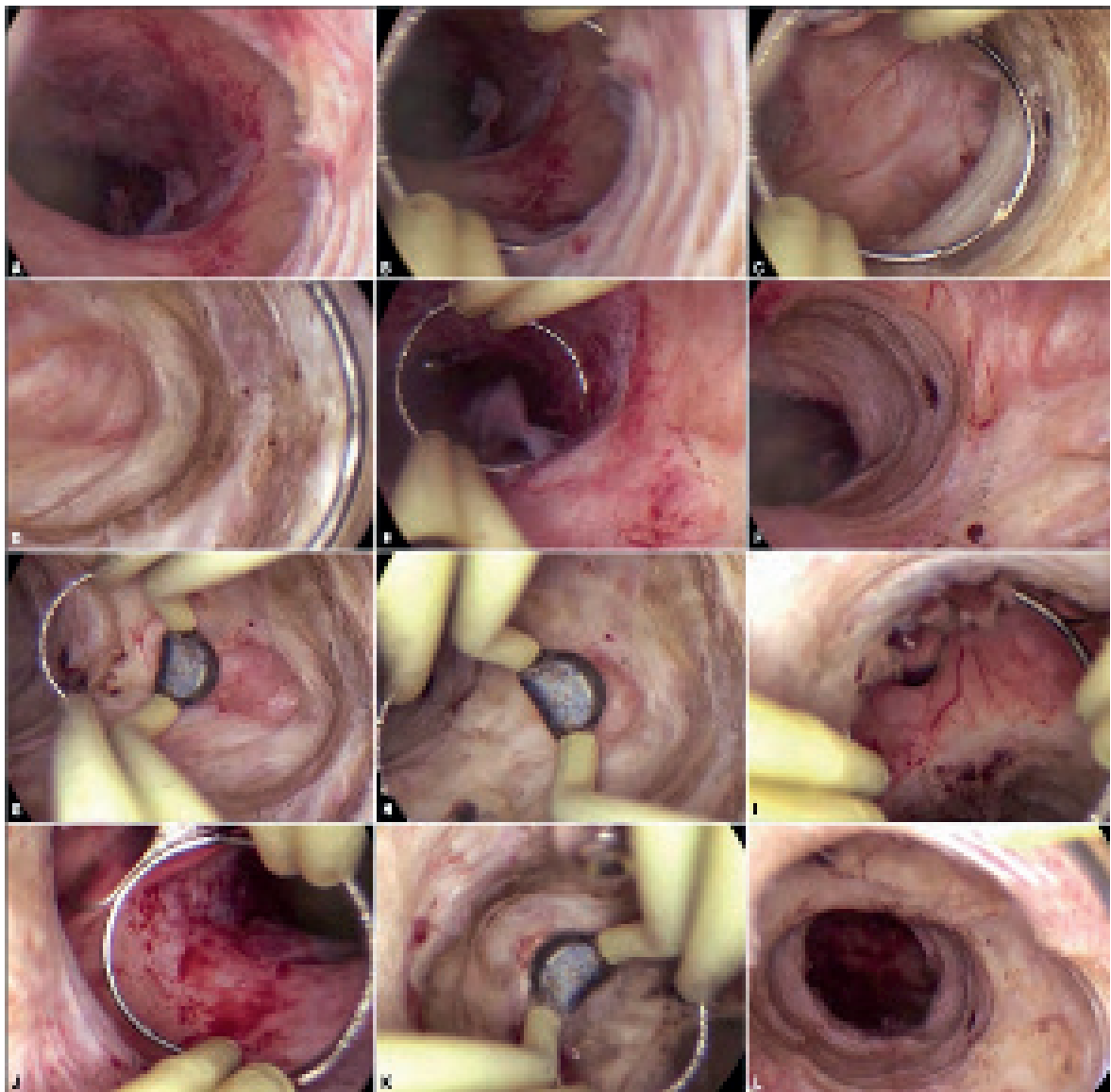


Figura 1. (Prof. Attilio Di Spiezio)

La resezione viene eseguita con un'ansa a 90°, preferibilmente utilizzando l'energia bipolare, fino a raggiungere una completa escissione della cicatrice fibrosa. In seguito, viene eseguita una elettrocauterizzazione puntuale per trattare il tessuto necrotico e infiammatorio alla base della tasca, per prevenire la successiva formazione di sangue, muco e materiale necrotico, in accordo con la patogenesi dei sintomi correlati all'istmocele (sostituzione con un epitelio cubico semplice non infiammatorio). Questa tecnica descritta per la prima volta da Gubbini nel 2008, ad oggi rimane lo standard.

L'istmoplastica tipicamente viene eseguita in regime di day surgery (la paziente arriva e lascia la struttura il giorno stesso); la condizione anestesiológica da preferire è la sedazione profonda. Secondo i dati riportati in letteratura, il tempo medio per il trattamento resettoscopico varia da 8 a 25 minuti. La quantità totale di risultati positivi dell'istmoplastica è dell'85,5%.

Con l'avvento del miniresettore bipolare da 15Fr (5mm circolare) nel 2018, la tecnica dell'istmoplastica è stata modificata, eliminando la dilatazione alla cieca del canale cervicale con i dilatatori di Hegar. Infatti, questa procedura può essere difficile e pericolosa in presenza di un istmocele, per l'elevato rischio di perforazione. La dilatazione cervicale può inoltre distorcere l'anatomia dell'istmo uterino e mettere in difficoltà il chirurgo a reperire i corretti confini anatomici per effettuare al meglio la procedura. Anche in questo caso, si utilizza un loop angolare a 90° per aprire la tasca resecando prima il margine superiore, fino a intravedere la muscolare sottostante, per poi passare al margine inferiore (**Figura 2**).

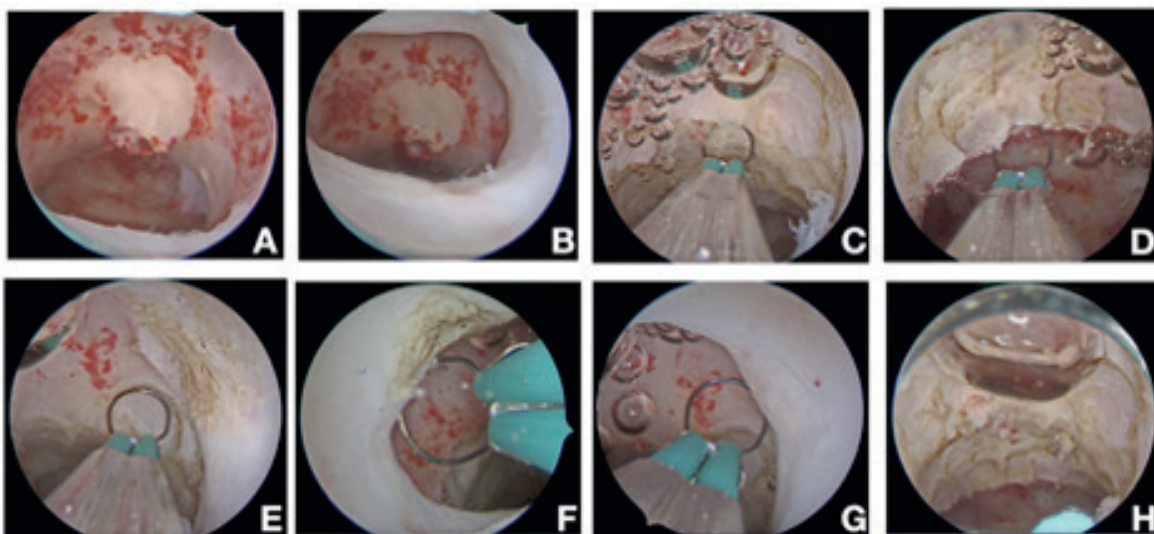


Figura 2. (Dr.ssa Ursula Catena)

ISTMOCELE E GRAVIDANZA SUCCESSIVA

Il riscontro di istmocele non trattato prima della gravidanza comporta la necessità in gravidanza di:

- studio attento della placentazione, al fine di identificarne precocemente i casi di difetti di placentazione
- valutazione del rischio infettivo

Le modalità del parto e della gestione dell'eventuale travaglio sono analoghe alla gestione delle gravidanze con T.C. pregresso in assenza di istmocele.

Si consiglia un atteggiamento di attesa di almeno tre mesi prima di intraprendere una nuova gravidanza dopo intervento per istmocele.

PREVENZIONE

È possibile una prevenzione dell'istmocele? vi sono dei comportamenti che possano ridurre l'incidenza?

Vi sono dei fattori ostetrici che possono aumentarne l'incidenza?

Non vi è nessun dato in letteratura certo, per cui sono auspicabili studi finalizzati a definire l'eventuale correlazione tra alcuni fattori e l'incidenza di istmocele.

Appare opportuno indagare su:

a. fattori di rischio ostetrici:

- BMI e aumento ponderale
- PROM pregressa

b. fattori di rischio iatrogeno:

1. tipo di chirurgia mediante la valutazione di alcuni parametri:

- altezza incisione
- sutura in monostrato o in duplice strato, staccati o in continua
- esclusione mucosa endometriale nella sutura, sì o no
- tipo di fili utilizzati
- peritoneizzazione viscerale

2. antibiotico terapia postoperatoria

3. infezioni cervico-vaginali tipo HPV, streptococco

BIBLIOGRAFIA

1. Poidevin Lo (1961) The value of hystero-graphy in the prediction of cesarean section wound defects. *Am J Obstet Gynecol* 81(1):67–71. doi:10.1016/S0002-9378(16)36308-6
2. Verberkt C, Jordans IPM, Van den Bosch T, et al (2022) How to perform standardized sonographic examination of uterine niche in non-pregnant women. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 60(3):420–424. doi:10.1002/uog.24953
3. Van Der Voet LF, Bij De Vaate AM, Veersema S, et al (2014) Long-term complications of caesarean section. The niche in the scar: a prospective cohort study on niche prevalence and its relation to abnormal uterine bleeding. *BJOG* 121(2):236–244. doi:10.1111/1471-0528.12542
4. Tulandi T, Cohen A (2016) Emerging Manifestations of Cesarean Scar Defect in Reproductive-aged Women. *J Minim Invasive Gynecol* 23(6):893–902. doi:10.1016/J.JMIG.2016.06.020
5. Tower AM, Frishman GN (2013) Cesarean scar defects: an underrecognized cause of abnormal uterine bleeding and other gynecologic complications. *J Minim Invasive Gynecol* 20(5):562–572. doi:10.1016/J.JMIG.2013.03.008
6. Bij De Vaate AJM, Van Der Voet LF, Naji O, et al (2014) Prevalence, potential risk factors for development and symptoms related to the presence of uterine niches following Cesarean section: Systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 43(4):372–382. doi:10.1002/UOG.13199
7. Van Der Voet LF, Vervoort AJ, Veersema S, et al (2014) Minimally invasive therapy for gynaecological symptoms related to a niche in the caesarean scar: a systematic review. *BJOG* 121(2):145–156. doi:10.1111/1471-0528.12537
8. Vikhareva Osser O, Jokubkiene L, Valentin L (2010) Cesarean section scar defects: agreement between transvaginal sonographic findings with and without saline contrast enhancement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 35(1):75–83. doi:10.1002/UOG.7496
9. Vervoort AJMW, Uittenbogaard LB, Hehenkamp WJK, et al (2015) Why do niches develop in Caesarean uterine scars? Hypotheses on the aetiology of niche development. *Hum Reprod* 30(12):2695–2702. doi:10.1093/HUMREP/DEV240

10. Stegwee SI, Jordans IPM, van der Voet LF, et al (2018) Uterine caesarean closure techniques affect ultrasound findings and maternal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 125(9):1097–1108. doi:10.1111/1471-0528.15048
11. Başbuğ A, Doğan O, Ellibeş Kaya A, et al (2019) Does Suture Material Affect Uterine Scar Healing After Cesarean Section? Results from a Randomized Controlled Trial. *J Invest Surg* 32(8):763–769. doi:10.1080/08941939.2018.1458926
12. Borges LM, Scapinelli A, de Baptista Depes D, Lippi UG, Coelho Lopes RG. Findings in patients with postmenstrual spotting with prior cesarean section. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010 May-Jun;17(3):361-4. doi: 10.1016/j.jmig.2010.02.007. PMID: 20417429;
13. Thurmond AS, HarveyWJ,Smith SS. Cesarean section scar as a cause of abnormal vaginal bleeding: diagnosis by sonohysterography. *J Ultrasound Med* 1999; 18:13-16;
14. Morris H. Surgical pathology of the lower uterine segment caesarean section scar:is the scar a source of clinical symptoms? *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14:16-20;
15. Erickson SS, Van Voorhis BJ. Intermenstrual bleeding secondary to caesarean scar diverticuli: report of three cases. *Obstet Gynecol* 1999; 93:802–805;
16. Gubbini G, Casadio P, Marra E. Resectoscopic correction of the “Isthmocele” in women with postmenstrual abnormal uterine bleeding and secondary infertility. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15:172–175;
17. Vikhareva Osser O, Valentin L. Risk factors for incomplete healing of the uterine incision after caesarean section. *BJOG*. 2010 Aug;117(9):1119-26. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02631.x. PMID: 20604776;
18. Monteagudo A, Carreno C, Timor-Tritsch IE. saline infusion sonohysterography in nonpregnant women with previous cesarean delivery: the “niche” in the scar. *J Ultrasound Med*. 2001; 20(10):1105-15;
19. Fabres C, Aviles G, De La Jara C, et al. The cesarean delivery scar pouch: clinical implications and diagnostic correlation between transvaginal sonography and hysteroscopy. *J Ultrasound Med* 2003; 22:695–700;
20. Bij de Vaate AJ, Brölmann HA, van der Voet LF, van der Slikke JW, Veersema S, Huirne JA. Ultrasound evaluation of the Cesarean scar: relation between a niche and postmenstrual spotting. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Jan;37(1):93-9. doi: 10.1002/uog.8864. PMID: 21031351;
21. Zhang X, Yang M, Wang Q. Prospective evaluation of five methods used to treat cesarean scar defects. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;134(3):336-9;
22. Abacjew-Chmylko A, Wydra DA, Olszewska H. Hysteroscopy in the treatment of uterine cesarean section scar diverticulum: A systematic review *Adv Med Sci*. 2017; 62(2):230-239;
23. Sipahi S, Sasaki K, Miller CE. The minimally invasive approach to the symptomatic isthmocele – what does the literature say? A step-by-step primer on laparoscopic isthmocele – excision and repair. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017; 29(4):257-265.

24. Iannone, Piergiorgio et al. "Isthmocele: From Risk Factors to Management." "Isthmocele: de fatores de risco ao manejo." *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia* vol. 41,1 (2019): 44-52. doi:10.1055/s-0038-1676109
25. Florio, Pasquale et al. "Hysteroscopic treatment of the cesarean-induced isthmocele in restoring infertility." *Current opinion in obstetrics & gynecology* vol. 24,3 (2012): 180-6. doi:10.1097/GCO.0b013e3283521202
26. Casadio, Paolo et al. "Postoperative morphologic changes of the isthmocele and clinical impact in patients treated by channel-like (360°) hysteroscopic technique." *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 10.1002/ijgo.14387. 5 Aug. 2022, doi:10.1002/ijgo.14387
27. Raimondo, Gennaro et al. "Hysteroscopic treatment of symptomatic cesarean-induced isthmocele: a prospective study." *Journal of minimally invasive gynecology* vol. 22,2 (2015): 297-301. doi:10.1016/j.jmig.2014.09.011
28. Casadio, Paolo et al. "Channel-like 360° Isthmocele Treatment with a 16F Mini-Resectoscope: A Step-by-step Technique." *Journal of minimally invasive gynecology* vol. 26,7 (2019): 1229-1230. doi:10.1016/j.jmig.2019.04.024
29. Vitale, Salvatore Giovanni et al. "From hysteroscopy to laparoendoscopic surgery: what is the best surgical approach for symptomatic isthmocele? A systematic review and meta-analysis." *Archives of gynecology and obstetrics* vol. 301,1 (2020): 33-52. doi:10.1007/s00404-020-05438-0
30. Donnez, Olivier et al. "Gynecological and obstetrical outcomes after laparoscopic repair of a cesarean scar defect in a series of 38 women." *Fertility and sterility* vol. 107,1 (2017): 289-296.e2. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.09.033
31. Laganà, Antonio Simone et al. "Optimal Timing and Recommended Route of Delivery after Hysteroscopic Management of Isthmocele? A Consensus Statement From the Global Congress on Hysteroscopy Scientific Committee." *Journal of minimally invasive gynecology* vol. 25,4 (2018): 558. doi:10.1016/j.jmig.2018.01.018
32. Florio, Pasquale et al. "A retrospective case-control study comparing hysteroscopic resection versus hormonal modulation in treating menstrual disorders due to isthmocele." *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* vol. 27,6 (2011): 434-8. doi:10.3109/09513590.2010.495431
33. Vervoort, Ajmw et al. "The effect of laparoscopic resection of large niches in the uterine caesarean scar on symptoms, ultrasound findings and quality of life: a prospective cohort study." *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* vol. 125,3 (2018): 317-325. doi:10.1111/1471-0528.14822
34. Vervoort, Ajmw et al. "Hysteroscopic resection of a uterine caesarean scar defect (niche) in women with postmenstrual spotting: a randomised controlled trial."

BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology vol. 125,3 (2018): 326-334. doi:10.1111/1471-0528.14733

35. Donnez, Olivier. "Cesarean scar defects: management of an iatrogenic pathology whose prevalence has dramatically increased." *Fertility and sterility* vol. 113,4 (2020): 704-716. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.01.037
36. Pomorski, Michal et al. "Prediction of uterine dehiscence using ultrasonographic parameters of cesarean section scar in the nonpregnant uterus: a prospective observational study." *BMC pregnancy and childbirth* vol. 14 365. 29 Oct. 2014, doi:10.1186/s12884-014-0365-3
37. Kremer, Thaysa Guglieri et al. "Isthmocele: an overview of diagnosis and treatment." *Revista da Associacao Medica Brasileira* (1992) vol. 65,5 714-721. 3 Jun. 2019, doi:10.1590/1806-9282.65.5.714
38. Di Spiezio Sardo, Attilio et al. "Hysteroscopic Isthmoplasty: Step-by-Step Technique." *Journal of minimally invasive gynecology* vol. 25,2 (2018): 338-339. doi:10.1016/j.jmig.2017.09.002
39. Fernandez E, Fernandez C, Fabres C, Alam VV. Hysteroscopic Correction of Cesarean Section Scars in Women with Abnormal Uterine Bleeding. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996;3:S13.
40. Candiani M, Ferrari SM, Marotta E, et al. Mini-invasive transvaginal repair of isthmocele: a video case report. *Fertil Steril* 2019;111(4):828-30
41. Li C, Guo Y, Liu Y, Cheng J, Zhang W. Hysteroscopic and laparoscopic management of uterine defects on previous cesarean delivery scars. *J Perinat Med* 2014;42(03):363–370 Doi: 10.1515/jpm-2013-0081
42. Chang Y, Tsai EM, Long CY, Lee CL, Kay N. Resectoscopic treatment combined with sonohysterographic evaluation of women with postmenstrual bleeding as a result of previous cesarean delivery scar defects. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(04):370.e1–370.e4 Doi: 10.1016/j.ajog.2008.11.038
43. Feng YL, Li MX, Liang XQ, Li XM. Hysteroscopic treatment of postcesarean scar defect. *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19(04): 498–502 Doi: 10.1016/j.jmig.2012.03.010
44. Fabres C, Arriagada P, Fernández C, Mackenna A, Zegers F, Fernández E. Surgical treatment and follow-up of women with intermenstrual bleeding due to cesarean section scar defect. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12(01):25–28 Doi: 10.1016/j.jmig.2004.12.023
45. Xie H, Wu Y, Yu F, He M, Cao M, Yao S. A comparison of vaginal surgery and operative hysteroscopy for the treatment of cesarean-induced isthmocele: a retrospective review. *Gynecol Obstet Invest* 2014;77(02):78–83 Doi: 10.1159/00035696
46. Gubbini G, Centini G, Nascetti D, et al. Surgical hysteroscopic treatment of cesarean-induced isthmocele in restoring fertility: prospective study. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18(02): 234–237 Doi: 10.1016/j.jmig.2010.10.011

47. Nappi L, Sorrentino F, Angioni S, Pontis A, Greco P. The use of laser in hysteroscopic surgery. *Minerva Ginecol* 2016;68(06): 722-726
48. Nappi L, Pontis A, Sorrentino F, Greco P, Angioni S. Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus with diode laser: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;206:32-35 Doi: 10.1016/j. ejogrb.2016.08.035
49. Nappi L, Sorrentino F, Angioni S, Pontis A, Litta P, Greco P. Feasibility of hysteroscopic endometrial polypectomy using a new dual wavelengths laser system (DWLS): preliminary results of a pilot study. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295(01):3-7 Doi: 10.1007/s00404-016-4232-5
50. Urman B, Arslan T, Aksu S, Taskiran C. Laparoscopic repair of cesarean scar defect "isthmocele". *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23(06):857-858 Doi: 10.1016/j. jmig.2016.03.012
51. Api M, Boza A, Gorgen H, Api O. Should cesarean scar defect be treated laparoscopically? A case report and review of literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22(07):1145-1152 Doi: 10.1016/j. jmig.2015.06.013
52. Maschiach R, et al Optimal Isthmocele Management: Hysteroscopic, Laparoscopic, or Combination *J Minim Invasive Gynecol*. 2021 Mar;28(3):565-574. doi: 10.1016/j. jmig.2020.10.026. Epub 2020 Nov 2.
53. IP M Jordans et al Sonographic examination of uterine niche in non-pregnant women: a modified Delphi procedure *rasound Obstet Gynecol*. 2019 Jan;53(1):107-115. doi: 10.1002/uog.19049
54. Saskia J M Klein Meuleman, Carry Verberkt, Esther V A Bouwsma, Judith A F Huirne Regarding "Reproductive Outcomes Following Surgical Management for Isthmoceles: A Systematic Review" *J Minim Invasive Gynecol*. 2021 Oct;28(10):1800. doi: 10.1016/j.jmig.2021.07.021. Epub 2021 Aug 8.
55. Yu-Qing Chen et al., Efficacy of transvaginal debridement and repair surgery for cesarean scar pregnancy: a cohort study compared with uterine artery embolismnt *J Clin Exp Med*. 2015 Nov 15;8(11):21187-93. e Collection 2015
56. Xingchen Zhou et al. Obstetrical outcomes after vaginal repair of caesarean scar diverticula in reproductive-aged women *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Oct 19;18(1):407. doi: 10.1186/s12884-018-2015-7.
57. Tanya L Glenn, Eric Han Cesarean scar defect: far from understood *Fertil Steril*. 2021 Aug;116(2):369-370. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.06.006. Epub 2021 Jul 4.
58. Candiani M., Stefano Maria Ferrari, Elena Marotta, Iacopo Tandoi, Jessica Ottolina, Stefano Salvatore Mini-invasive transvaginal repair of isthmocele: a video case report *Fertil Steril*. 2019 Apr;111(4):828-830. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.12.010. Epub 2019 Mar 8.
59. Van Horenbeeck A, Temmerman M, Dhont M. Cesarean scar dehiscence and irregular uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 2003; 102:1137-1139

60. Naji O, Abdallah Y, Bij de Vaate AJ, et al. Standardized approach for imaging and measuring Cesarean section scars using ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(3):252-9
61. Fabres C, Aviles G, De La Jara C, et al. The cesarean delivery scar pouch: clinical implications and diagnostic correlation between transvaginal sonography and hysteroscopy. *J Ultrasound Med* 2003; 22:695–700
62. Campo R, Santangelo F, Gordts S, et al. Outpatients hysteroscopy. *Facts Views Vis Obgyn.* 2018 Sep;10(3):115-122
63. Tahara M, Shimizu T, Shimoura H. Preliminary report of treatment with oral contraceptive pills for intermenstrual vaginal bleeding secondary to a cesarean section scar. *Fertil Steril* 2006; 86:477–479
64. Carugno J, Grimbizis G, Franchini M et al. International Consensus Statement for recommended terminology describing hysteroscopic procedures. *Facts Views Vis Obgyn.* 2021 Dec;13(4):287-294. doi: 10.52054/FVVO.13.4.037. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34647447; PMCID: PMC9148713
65. Carugno J, Grimbizis G, Franchini M et al. International Consensus Statement for Recommended Terminology Describing Hysteroscopic Procedures. *J Minim Invasive Gynecol.* 2022 Mar;29(3):385-391. doi: 10.1016/j.jmig.2021.10.004. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34648932
66. Casadio P, Gubbini G, Franchini M, et al. Comparison of Hysteroscopic Cesarean Scar Defect with 26 Fr Resectoscope and 16 Fr Mini-resectoscope: A Prospective Pilot Study. *J Minim Invasive Gynecol* 2021; 28(3): 314:9
67. Klein Meuleman SJM, Verberkt C, Bouwsma EVA, Huirne JAF. Regarding “Reproductive Outcomes Following Surgical Management for Isthmoceles: A Systematic Review”. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021 Oct;28(10):1800. doi: 10.1016/j.jmig.2021.07.021. Epub 2021 Aug 8. PMID: 34375737.
68. Mancuso AC, Maetzold E, Kowalski J, Van Voorhis B. Surgical repair of a cesarean scar defect using a vaginal approach. *Fertil Steril.* 2021 Aug;116(2):597-598. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.05.073. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34116831
69. Chen YQ, Liu HS, Li WX, Deng C, Hu XW, Kuang PJ. Efficacy of transvaginal debridement and repair surgery for cesarean scar pregnancy: a cohort study compared with uterine artery embolism. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Nov 15;8(11):21187-93. PMID: 26885053; PMCID: PMC4723898
70. Zhou X, Yang X, Chen H, Fang X, Wang X. Obstetrical outcomes after vaginal repair of caesarean scar diverticula in reproductive-aged women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018 Oct 19;18(1):407. doi: 10.1186/s12884-018-2015-7. PMID: 30340551; PMCID: PMC6194597
71. Deng K, Liu W, Chen Y, Lin S, Huang X, Wu C, Wang H, Wang J, Chen L, Liu X, Zheng Y. Obstetric and Gynecologic Outcomes after the Transvaginal Repair of Cesarean Scar Defect in a Series of 183 Women. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021 May;28(5):1051-1059. doi: 10.1016/j.jmig.2020.12.009. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33326862

COLLANA SIGO 2023

Volume 1

ASPETTI DI GINECOLOGIA BENIGNA

**Flussi mestruali
abbondanti
(HMB) e
menometrorragie
in età
adolescenziale**



SIGO

SOCIETÀ ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

edra

ESTENSORI/REVISORI

Anna Maria Fulghesu, Università degli studi di Cagliari.

Vincenzina Bruni, già Professore Ordinario Ginecologia Università degli studi di Firenze.

Erica De Candia, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

GianCarlo Di Renzo, Centro Di Medicina Perinatale e della Riproduzione, Università Di Perugia, Wayne State University Medical School. Detroit, Usa.

Paolo Gresele, Università di Perugia.

Roberto Mario Santi, AO "SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria.

Claudia Succu, Specialista in Ginecologia, Università degli studi di Cagliari.

Valentina Tosto, Dottorato In Medicina E Chirurgia Traslazionale, Università Di Perugia.

Ezio Zanon, AOU di Padova

SOMMARIO

PREFAZIONE	63
DEFINIZIONE	64
INTRODUZIONE	65
DIAGNOSTICA	67
CONCLUSIONI	74
BIBLIOGRAFIA	76

PREFAZIONE

Queste Raccomandazioni nascono da un lavoro di gruppo che ha impegnato professionisti ginecologi esperti di Ginecologia Pediatrica, e da un gruppo di esperti di emostasi, operativi dal territorio agli ospedali ed all'università. Sono state sollecitate ed approvate dalla SIGO e dalla Siset.

L'opera sarà utile ai ginecologi, ospedalieri, universitari, consultoriali, territoriali ovunque collocati, ma anche a pediatri e medici di medicina generale, che impattino con i dubbi e le difficoltà della necessità di risolvere rapidamente dubbi diagnostici su casi clinici potenzialmente gravi suggerendo le terapie adeguate in ogni situazione e riducendo più possibile l'impatto delle terapie ormonali e gli effetti collaterali correlati.

DEFINIZIONE

I sanguinamenti uterini anomali (**AUB - Abnormal Uterine Bleeding**) vengono definiti come un sanguinamento uterino, manifesto con perdite intermestruali (metrorragia) o con perdite mestruali eccessive (menorragia); possono sottendere una serie di patologie organiche o disfunzionali. Tale definizione andrebbe applicata a soggetti che non siano in terapia ormonale.

INTRODUZIONE

I sanguinamenti uterini anomali in età adolescenziale sono motivo di frequente consultazione del pediatra e/o ginecologo. Hanno talvolta un significativo impatto sulla qualità di vita, in quanto causa di eccessivo numero di assenze scolastiche e di limitazione delle normali attività quotidiane. La mestruazione nell'adolescente è spesso irregolare a causa di anovulazione ed immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi tipica dei primi anni post-menarca. Ad ogni modo, sanguinamenti mestruali abbondanti al menarca e durante l'adolescenza potrebbero essere un segnale di un sottostante disordine organico o non-organico specifico.

L'inquadramento diagnostico può risultare talvolta complesso e richiedere uno studio multidisciplinare, considerando i possibili meccanismi patogenetici alla base dei flussi menorragici (*Tabella 1*). Sanguinamenti mestruali abbondanti, inoltre, dovrebbero essere inquadrati in accordo con la classificazione FIGO del 2018 (PALM-COEIN - *Polyp, Adenomyosis, Leiomyoma, Malignancy and Hyperplasia, Coagulopathy, Ovulatory dysfunction, Endometrial, Iatrogenic, and Not otherwise classified*).

Tabella 1. Possibili cause di menorragia (sanguinamento mestruale abbondante) in adolescenza.

- **Endocrinologiche**
 - Anovulazione (La più frequente causa legata ad immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi; può riguardare sino ai primi 3-5 anni dopo il menarca)
 - PCOS (Sindrome dell'Ovaio Policistico)
 - Disfunzione Tiroidea
- **Sanguinamenti associati a gravidanza**
 - (aborto, gravidanza ectopica, malattia trofoblastica gestazionale)

- **Coagulopatie congenite ed acquisite emorragiche**

- Malattia di von Willebrand (VWD)
- Piastrinopatie/piastrinopenie congenite
- Disordini Funzionali piastrinici
- Piastrinopenie immunologiche (ITP)
- Carenze congenite fattori
- altre coagulopatie congenite rare
- Ipo-disfibrinogenemia congenita
- Coagulopatie acquisite

- **Assunzione di farmaci:**

- Antipsicotici
- Anticoagulanti
- Antiaggreganti

*N.B.: COC (Contracezione Ormonale Combinata) e POP (contraccezione con solo progestinico) possono causare perdite ematiche di varia entità non classificabili come AUB.

- **Patologia organica:**

- Malformazioni uterine congenite
- Polipo
- Adenomiosi ed Endometriosi
- Infezioni: MTS (Malattie Trasmissibili Sessualmente) in adolescenti sessualmente attive
- Tumori utero-ovarici
- Altri tumori

- **Malattie Sistemiche: patologia epatica, diabete mellito, malattia renale cronica, lupus eritematoso sistemico, etc.)**

- **Traumi/ Abuso sessuale**

- **Corpi estranei**

- **Lacerazioni o lesioni genitali interni o esterni**

DIAGNOSTICA

È necessario distinguere una diagnostica in urgenza/emergenza, in caso di sanguinamento massivo, da una diagnostica in situazione clinica stabile. Nel primo caso, infatti, la perdita ematica può essere di entità tale da portare ad un accesso di Pronto Soccorso e, se sussistono gli elementi clinici, a considerare anche l'ospedalizzazione (persistente abbondante perdita ematica, anemizzazione significativa, segni di instabilità emodinamica).

VALUTAZIONE DELL'ENTITÀ DELLA PERDITA EMATICA MESTRUALE

L'AUB è definito **Heavy Menstrual Bleeding, (HMB)** per una perdita ematica totale per ciclo mestruale superiore agli 80 ml (circa un cambio di assorbente ogni 1-2 ore), o flusso mestruale che si protrae per oltre 8 giorni.

Non è sempre facile quantificare il flusso ematico e ottenere una valutazione empirica/oggettiva del sanguinamento, essendo legata ad una stima soggettiva riferita dalla paziente e/o dal genitore. Alcune utili domande pratiche da rivolgere alla giovane paziente in sede di valutazione medica sono relative a:

- Numero di assorbenti o tamponi utilizzati in una giornata.
> 6/die nei giorni di maggiore flusso, o almeno 2 ogni ora, indicano perdita ematica abbondante. È possibile l'utilizzo di schemi di rilevazione della quantità di flusso mestruale, se il contesto clinico lo consente.
- Presenza di coaguli.
Coaguli di grosse dimensioni, circa 2 cm, indicano flusso abbondante.

Il ricorso ai cosiddetti "*bleeding assessment tools*" (ad esempio la *Pictorial Blood Assessment Chart - PBAC*) consente di quantificare e stabilire se i sanguinamenti sono effettivamente abbondanti e in caso contrario di rassicurare la paziente e di istruirla a monitorare i flussi mestruali in maniera corretta (*Figura 1*).

PBAC Scoring System







Pads		
1 points	For each lightly stained pad	
5 points	For each moderately stained pad	
20 points	For each completely saturated pad	
Tampons		
1 points	For each lightly stained tampon	
5 points	For each moderately stained tampon	
10 points	For each completely saturated tampon	
Clots/Flooding		
1 points	For each small clot (Austalian 5 cent coin)	
5 points	For each large clot (Austalian 50 cent coin)	
5 points	For each episode of flooding	

Figura 1. Pictorial Blood Loss Assessment Chart (da ACOG Committee Opinion N.785)

Lo score 100 equivale ad una perdita di circa 80 ml. Il diametro di una moneta da 5 cent è 2 cm, di una moneta da 50 cent 3 cm. Anche alcuni score per la valutazione anamnestica del sanguinamento validati per i disturbi emorragici congeniti mucocutanei, come l'ISTH BAT, rilevano la frequenza e gravità delle meno-metrorragie.

Approccio diagnostico ai flussi mestruali

La valutazione anamnestica, inclusa un'accurata storia medica e mestruale, è la pietra miliare nell'approccio diagnostico di flussi mestruali abbondanti in quanto consente di iniziare ad orientarsi sulla possibile patogenesi. Tale valutazione, in alcuni casi, può essere condotta in sinergia con esperto in emostasi e trombosi.

Elementi anamnestici da rilevare sono riportati in *tabella 2*.

Tabella 2. Elementi anamnestici da rilevare in caso di flussi mestruali abbondanti.

Menarca e caratteristiche del ciclo mestruale
Coitarca, attività sessuale, possibilità di gravidanza
Segni/sintomi "spia": astenia, stanchezza generalizzata (anemizzazione); acne, irtutismo, seborrea (iperandrogenismo)
Abitudini/stile di vita: variazioni peso corporeo, abitudini alimentari, attività fisica
Familiarità per diatesi emorragica e/o condizione di portatrice
Anamnesi personale per sanguinamenti gengivali, epistassi, ecchimosi, sanguinamenti post-cure dentarie o interventi chirurgici (valutazione con BAT SCORE)
Storia recente di infezione
Disendocrinie, altre patologie croniche note (epatopatia, nefropatia)
Dismenorrea (possibile associazione a patologia uterina, adenomiosi)
Assunzione di farmaci (chemioterapie, contraccettivi ormonali, antipsicotici, anticoagulanti, antiaggreganti), integratori (ginko biloba, ginseng, resveratrolo)
Pregresse cisti ovariche emorragiche/emoperitoneo da rottura cisti ovarica (prevalenza più elevata in soggetti con diatesi emorragica)

L'*American College of Obstetricians and Gynecologists* nel recente Committee Opinion N. 785 del 2019 ha proposto un semplice strumento di identificazione delle adolescenti con flussi mestruali abbondanti basato su un questionario di 8 domande a risposta multipla (*Box 1*).

Box 1. Strumento di screening per identificare adolescenti con flusso mestruale abbondante (da ACOG Committee Opinion n. 785)

1. Quanti giorni dura di solito la tua mestruazione?	i. meno di 7 giorni ii. almeno 7 giorni iii. Non lo so
2. Quanto spesso hai sperimentato flusso mestruale con tendenza ad "allagamento"?	i. mai, raramente, solo alcuni flussi ii. ogni flusso iii. Non lo so

<p>3. Durante la mestruazione hai bisogno di cambiare l'assorbente o tampone ogni 2 ore o meno?</p>	<p>i. mai, raramente, in alcuni flussi ii. ogni flusso iii. Non so</p>
<p>4. Sei mai stata trattata per anemia?</p>	<p>i. no ii. sì iii. Non so</p>
<p>5. Qualcuno nella tua famiglia ha ricevuto diagnosi di disordine della coagulazione?</p>	<p>i. no ii. sì iii. Non so</p>
<p>6. Hai mai avuto estrazione dentaria o chirurgia dentale?</p> <p>6A. Hai mai avuto problemi di sanguinamento a seguito di estrazione o chirurgia dentaria?</p>	<p>i No (vai a domanda 7) ii. sì iii. Non so</p> <p>i. no ii. sì iii. Non so</p>
<p>7. Hai mai eseguito altra chirurgia, oltre alla chirurgia dentaria?</p> <p>7A. Hai mai avuto problemi di sanguinamento dopo altra chirurgia?</p>	<p>i. no (vai a domanda 8) ii. sì iii. Non so</p> <p>i. no ii. sì iii. Non so</p>
<p>8. Hai mai avuto gravidanze?</p> <p>8A. Hai mai avuto problemi di sanguinamento dopo parto o aborto?</p>	<p>i. no ii. sì iii. Non so</p> <p>i. no ii. sì iii. Non so</p>

Esame obiettivo

- Parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca) misurate sia da seduta che in stazione eretta;
- Valutazione degli stadi di Tanner (stadiazione utilizzata per definire l'avanzamento dei caratteri sessuali primari e secondari durante la pubertà);

- Palpazione dell'addome, valutazione dei segni di anemia, di disordini del sanguinamento (ecchimosi e petecchie) e di iperandrogenismo.
- Valutazione dei genitali esterni e dell'introito vaginale
- Se sessualmente attive, possibile eseguire visita ginecologica bimanuale e ispezione della portio con lo speculum.

In emergenza, una volta confermata la perdita ematica quantitativamente rilevante, è importante escludere e prevenire l'insorgenza di uno shock ipovolemico mediante un accurato esame obiettivo e la valutazione di segni quali pallore, cute fredda e sudata, ipotensione e tachicardia. Va eseguito inoltre emocromo in urgenza (grado di anemizzazione e necessità di emotrasfusione o terapia marziale endovenosa); Va inoltre esclusa la possibilità di una gravidanza.

La tappa diagnostica successiva, a paziente clinicamente stabile, è la valutazione ecografica addomino-pelvica. L'esame ultrasonografico per via trans-addominale riesce ad escludere eventuali patologie organiche. La possibilità di un approccio trans-vaginale consente, ovviamente, di studiare meglio l'ecostruttura uterina in caso di sospetto di adenomiosi o fibromatosi lieve. L'uso combinato del color Doppler permette individuare eventuali malformazioni artero-venose, talvolta all'origine di sanguinamenti mestruali abbondanti. Lo studio ecografico deve includere anche la valutazione delle ovaie, in quanto neoformazioni disfunzionali benigne e alcune neoplasie (per esempio il tumore a cellule della granulosa) si associano talora a sanguinamenti uterini abbondanti.

- L'ecografia transaddominale è il metodo di scelta nelle pazienti che non hanno ancora avuto rapporti sessuali.
- La valutazione dello spessore endometriale e l'esclusione di altre patologie permette un management più accurato per la scelta della terapia.
- L'ecografia transrettale o translabiale può essere considerata in ragazze più complianti quando l'ecografia transaddominale presenta limiti tecnici che la rendono subottimale.

Anche in caso di valutazione non in emergenza, l'iter diagnostico, seppur con tempi più dilazionati, prevede gli stessi step e può anzi essere esteso ad ulteriori approfondimenti clinico-strumentali-laboratoristici.

Diagnostica di laboratorio

La diagnostica di laboratorio include una serie di esami volti a:

- valutare se presente anemizzazione e la sua entità
- studiare il profilo emocoagulativo di base
- confermare/escludere disendocrinie

La *tabella 3* riassume i principali esami di laboratorio da richiedere in caso di flussi mestruali abbondanti. L'interpretazione dei test dell'emostasi richiede una valutazione specialistica da effettuarsi presso Centro Emostasi e Trombosi o da specialista in emostasi di riferimento. Se trattasi di patologia dell'emostasi lo specialista prenderà in carico la paziente per il follow-up.

Tabella 3. Esami emato-biochimici da richiedere in caso di menorragia/ storia di flussi mestruali abbondanti.

Dosaggio sierico (o urinario) di beta-Hcg
Emocromo con conta piastrinica
Ferritina (+/- sideremia, transferrina)
PT, aPTT, fibrinogeno
Studio funzionalità piastrinica (nel sospetto di piastrinopatia è necessario eseguire aggregazione piastrinica secondo Born con vari agonisti per la conferma della diagnosi)
Diagnostica della malattia di von Willebrand. I test specifici vengono richiesti dall'esperto in emostasi.
Dosaggi di singoli fattori: II, V, VII, VIII, F IX, F XI, F XII, FXIII (in base a risultati assetto emocoagulativo di base)
Funzionalità tiroidea, PRL, testosterone, FSH, ed altri dosaggi ormonali mirati in base a raccolta anamnestica

I test di laboratorio vanno eseguiti prima di iniziare terapie ormonali o emotrasfusioni.

La possibilità che una coagulopatia emorragica sia sottesa a sanguinamenti mestruali abbondanti non è evenienza rara: circa il 20% delle donne con mestruazioni abbondanti hanno disordini di coagulazione, di queste il 13-60% sono adolescenti e sino a circa il 30% di esse vengono ospedalizzate per menorragia. Spesso il menarca e i primi cicli mestruali sono il primo banco di prova dell'efficienza dei meccanismi emostatici e possono, dunque, svelare disordini congeniti. La valutazione da avviare analizza più livelli, essendo coinvolti nel

meccanismo dell'emostasi mestruale l'endotelio vasale, le piastrine, l'attivazione dei fattori della via intrinseca e/o estrinseca.

La tabella 4 riporta le più comuni coagulopatie che nell'adolescente possono causare flussi mestruali abbondanti.

Tabella 4. Più comuni difetti della coagulazione (da ACOG Committee Opinion N.785)

Malattia di von Willebrand	Tipo 1. deficit quantitativo FVW, ereditarietà autosomica dominante Tipo 2. Difetto qualitativo a frequente ereditarietà autosomica dominante. <i>In base al tipo di difetto qualitativo si distinguono i sottotipi: 2A;2B;2M;2N</i> Tipo 3. Assenza FVW, a ereditarietà autosomica recessiva
Disordini piastrinici	Anomalie funzionali e/o difetti delle glicoproteine di membrana o dei granuli secretori
Trombocitopenia	Trombocitopenie ereditarie; trombocitopenia immune.
Difetti di fibrinolisi	Disfibrinogenemia o deficit plasminogeno

Data l'ampia variabilità fenotipica dei difetti e delle anomalie dell'emostasi, si ritiene che in molti casi questi siano sottostimati o non diagnosticati. Ciò spiega le differenze in termini di prevalenza presenti in letteratura.

La biochimica ormonale è altrettanto utile, soprattutto quando guidata da un'anamnesi suggestiva per disordine endocrinologico, così come il conseguente coinvolgimento dello specialista endocrinologo nella gestione multidisciplinare della paziente. Ulteriori approfondimenti laboratoristi e/o strumentali, nonché talora indagini genetiche mirate, si possono richiedere gradualmente nel corso del processo diagnostico.

CONCLUSIONI

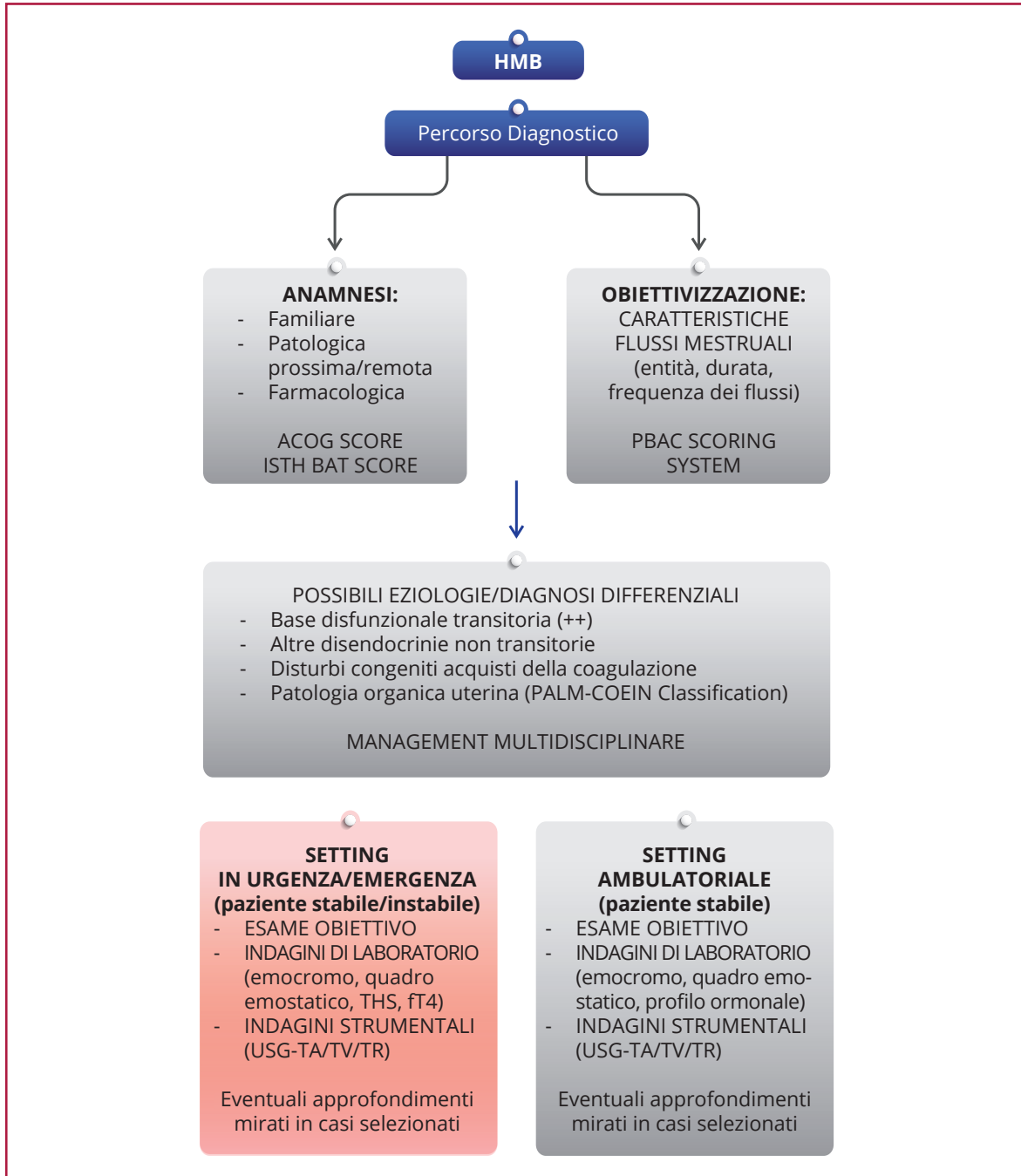
Da quanto sopra esposto risulta essenziale discriminare tra un flusso mestruale normale e abbondante attraverso corretta anamnesi e adeguato counselling su come valutare e quantificare la perdita ematica mestruale.

Percorsi diagnostici differenti in emergenza e in setting ambulatoriale a paziente stabile consentono valutazioni cliniche, strumentali e laboratoristiche mirate. Sebbene la maggior parte dei flussi mestruali abbondanti nell'adolescente sia su base disfunzionale ormonale transitoria, lo studio dell'assetto emostatico per disturbi congeniti va tenuto in stretta considerazione, soprattutto in caso di anamnesi positiva. È auspicabile uno studio e management multidisciplinare laddove richiesto. Lo sviluppo di linee guida e di protocolli standardizzati è necessario per ottimizzare il tempo alla diagnosi e il controllo dei sanguinamenti mestruali, nonché migliorare la qualità di vita delle pazienti.

Box 2. Flow-Chart 1. HMB: Percorso diagnostico

- 1.** Al di là delle condizioni di emergenza/urgenza, in cui la perdita ematica è di entità tale da portare ad anemia acuta, il primo fondamentale elemento diagnostico per la definizione di Heavy Menstrual Bleeding (HMB) è la valutazione dell'entità della perdita mestruale mediante PBAC Scoring System.
- 2.** L'anamnesi familiare e personale per diatesi emorragica, altre morbilità o assunzione di farmaci (vedi Tabella 2) devono essere condotti mediante l'utilizzo dell' ACOG Score e del BAT score di ISTH, condiviso con l'esperto in emostasi, per un primo orientamento diagnostico.
- 3.** La diagnosi ostetrico-ginecologica, partendo dalla raccolta di un'accurata anamnesi mestruale, deve basarsi su esclusione/conferma di una causa organica all'origine dei sanguinamenti abbondanti utilizzando l'ecografia trans-addominale (e/o trans-vaginale, trans-rettale) come indagine diagnostica di primo livello.

4. Alla diagnosi ostetrico ginecologica devono essere associate la diagnostica per disendocrinie e per coagulopatie ereditarie o acquisite secondo protocolli condivisi con l'esperto in emostasi, in caso di sospetto anamnestico o rilievo di alterazioni di test coagulativi.
5. Percorsi diagnostici in emergenza e in setting ambulatoriale a paziente stabile consentono valutazioni cliniche, strumentali e laboratoristiche mirate, secondo Flow-Chart.



BIBLIOGRAFIA

1. ACOG. Committee Opinion N. 557: Management of Acute Abnormal Uterine Bleeding in Nonpregnant Reproductive-Aged Women. *Obstetrics & Gynecology*. 2013;121(4):891-896. doi:10.1097/01.AOG.0000428646.67925.9a
2. ACOG. Committee Opinion, N. 785:-Screening and Management of Bleeding Disorders in Adolescents With Heavy Menstrual Bleeding: ACOG. *Obstetrics & Gynecology*. 2019;134(3):e71-e83. doi:10.1097/AOG.00000000000003411
3. Dei M, Bruni V. *Guida alla ginecologia dell'infanzia e dell'adolescenza - Cap. 12: Flussi mestruali abbondanti*. Officina editoriale Oltrarno; 2016.
4. Gresele P, Falcinelli E, Bury L. Inherited platelet disorders in women. *Thrombosis Research*. 2019;181:S54-S59. doi:10.1016/S0049-3848(19)30368-8
5. Gresele P, Orsini S, Noris P, et al. Validation of the ISTH/SSC bleeding assessment tool for inherited platelet disorders: A communication from the Platelet Physiology SSC. *J Thromb Haemost*. 2020;18(3):732-739. doi:10.1111/jth.14683
6. Haamid F, Sass AE, Dietrich JE. Heavy Menstrual Bleeding in Adolescents. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2017;30(3):335-340. doi:10.1016/j.jpag.2017.01.002
7. Higham JM, O'Brien PMS, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *BJOG:An international journal of O&G*. 1990;97(8):734-739. doi:10.1111/j.1471-0528.1990.tb16249.x
8. Moon LM, Perez-Milicua G, Dietrich JE. Evaluation and management of heavy menstrual bleeding in adolescents. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 2017;29(5):328-336. doi:10.1097/GCO.0000000000000394
9. Miller CH, Philipp CS, Stein SF, et al. The spectrum of haemostatic characteristics of women with unexplained menorrhagia: HAEMOSTATIC CHARACTERISTICS IN MENORRHAGIA. *Haemophilia*. 2011;17(1):e223-e229. doi:10.1111/j.1365-2516.2010.02382.x
10. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, the FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143(3):393-408. doi:10.1002/ijgo.12666

11. *Heavy Menstrual Bleeding: Assessment and Management*. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021. Accessed October 27, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493300/>
12. Pawar A, Krishnan R, Davis K, Bosma K, Kulkarni R. Perceptions about quality of life in a school-based population of adolescents with menorrhagia: implications for adolescents with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2008;14(3):579-583. doi:10.1111/j.1365-2516.2008.01652.x
13. Ramalho I, Leite H, Águas F. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents: A Multidisciplinary Approach. *Acta Med Port*. 2021;34(4):291-297. doi:10.20344/amp.12829
14. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A, et al. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study. *J Thromb Haemost*. 2005;3(12):2619-2626. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01663.x
15. Rosenfield RL. Adolescent Anovulation: Maturational Mechanisms and Implications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(9):3572-3583. doi:10.1210/jc.2013-1770

