



Adenomiosi ed infertilità

L'adenomiosi uterina è una patologia caratterizzata dalla presenza di ghiandole endometriali e stroma all'interno del miometrio. In passato veniva diagnosticata solo retrospettivamente sulla base dei reperti istologici dopo interventi demolitivi di isterectomia

ATTUALMENTE LA DIAGNOSI di adenomiosi si basa su criteri di diagnostica strumentale quale la risonanza magnetica (MRI) e l'ecografia transvaginale (1-2); questo dato ha determinato un aumento della prevalenza di tale patologia negli ultimi anni soprattutto in donne più giovani ed in età riproduttiva (3-4).

L'adenomiosi si presenta come un quadro eterogeneo di lesioni; in particolare possono rilevarsi lesioni diffuse e/o focali degli strati interni o esterni del miometrio. Diverse classificazioni sono state proposte, tra queste quella che fa riferimento ad un fenotipo diffuso con numerosi focolai di endometrio, ghiandole e stroma dispersi all'interno del miometrio e ad un fenotipo focale con lesioni circoscritte, aggregati nodulari esterni al miometrio separati dalla zona giunzionale (adenomiosi focale del miometrio esterno [Faom]) (5). Diverse evidenze suggeriscono che questi due fenotipi potrebbero essere considerati entità distinte con differenti patogenesi (6-8). Le presentazioni cliniche sono molteplici così come variabile la prevalenza, nelle donne affette da adenomiosi di infertilità (3-8). I meccanismi implicati nel determinismo dell'infertilità nelle donne con adenomiosi sono lunghi dall'essere chiariti (9-10). Molte sono state le ipotesi fisiopatologiche proposte, ma non sono state raggiunte conclusioni definitive. Risultati controversi sono stati trovati in studi che valutano l'impatto dell'adenomiosi sulle tecniche di riproduzione assistita con alcuni che evidenziano un impatto negativo della malattia e altri che non mostrano alcun effetto. Questa eterogeneità di dati nell'attuale letteratura può essere in parte spiegata dal fatto che i due fenotipi distinti di adenomiosi (cioè Faom e diffusa) non sono sempre considerati separatamente nei diversi studi ed invece potrebbero essere responsabili di distinte conseguenze sulla fertilità. Attualmente, il ruolo dell'una o dell'altra forma nella fisiopatologia dell'infertilità correlata all'adenomiosi è ancora sconosciuta.

Un recente studio sull'impatto dei due fenotipi di adenomiosi sull'infertilità (11) evidenzia che l'adenomiosi è un fattore associato all'infertilità, e quasi un terzo della popolazione con adenomio-

si presenta Faom. Puente et al. riportano un 25% di incidenza di adenomiosi in una popolazione di donne infertili sottoposte a screening con ecografia pelvica. Il riscontro ecografico di adenomiosi sembra essere correlato con le probabilità di gravidanza, confermando così l'influenza negativa dell'adenomiosi sulla riproduzione. L'utilizzo di strumenti di imaging specifici sembra essere cruciale per caratterizzare adeguatamente il fenotipo di adenomiosi e per offrire una gestione ottimale delle pazienti infertili. La risonanza magnetica ha il vantaggio di essere più riproducibile e affidabile dell'ecografia pelvica in caso di patologie uterine coesistenti. Tuttavia l'ecografia pelvica può essere considerata uno strumento rilevante per la diagnosi di adenomiosi con il vantaggio di un minor costo e accesso più facile rispetto alla risonanza magnetica (12). In un'alta percentuale di casi nelle pazienti infertili vi può essere associata all'adenomiosi l'endometriosi; la presenza del fenotipo di adenomiosi focale è più frequentemente associato a gravi forme di endometriosi, in particolare alla "deep infiltrating endometriosis".

L'associazione endometriosi adenomiosi in letteratura è riportata nel 96,3% delle donne con adenomiosi focale e nel 61,5% delle donne con adenomiosi diffusa. L'endometriosi è un noto fattore di rischio di infertilità, ma in presenza di adenomiosi il ruolo di ciascuna malattia sull'infertilità può essere difficile da comprendere; tuttavia alcuni studi dimostrano che la forma Faom è indipendentemente associata all'infertilità primaria in presenza di endometriosi.

L'impatto sull'ambiente uterino per la gravidanza rimane una questione aperta. La presenza di adenomiosi potenzialmente può interferire con lo sviluppo dell'embrione e portare ad una compromissione della fase d'impianto ed ad aumento del rischio di aborto precoce. Sono stati descritti vari meccanismi, come una alterata contrattilità uterina, una modifica della vascolarizzazione endometriale, livelli anormali di radicali liberi, una risposta infiammatoria anormale e un profilo di espressione genica "disregolato" nell'endometrio eutopico (13,14). I meccanismi coinvolti potrebbero essere dissimili a seconda che siamo in presenza di adenomiosi focale o diffusa, sono necessari comunque ulteriori studi per caratterizzare meglio i meccanismi fisiopatologici dell'infertilità correlata all'adenomiosi da cui possono ovviamente derivare opzioni terapeutiche differenti per tali pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Kishi Y, Suginami H, Kuramori R, Yabuta M, Suginami R, Taniguchi F. Four subtypes of adenomyosis assessed by magnetic resonance imaging and their specification. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:114.e1-7.
- 2 Van den Bosch T, Van Schoubroeck D. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;51:16-24.
- 3 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;27:3432-9.
- 4 Pinzauti S, Lazzeri L, Tosti C, Centini G, Orlandini C, Luisi S, et al. Transvaginal sonographic features of diffuse adenomyosis in 18-30-year-old nulligravid women without endometriosis: association with symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:730-6.
- 5 Chapron C, Tosti C, Marcellin L, Bourdon M, Lafay-Pillet M-C, Millischer A-E, et al. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Hum Reprod* 2017;32:1393-401.
- 6 Kishi Y, Shimada K, Fujii T, Uchiyama T, Yoshimoto C, Konishi N, et al. Phenotypic characterization of adenomyosis occurring at the inner and outer myometrium. *PLoS One* 2017;12:e0189522.
- 7 Bourdon M, Santulli P, Chouzenoux S, Maignien C, Bailly K, Andrieu M, et al. The disease phenotype of adenomyosis-affected women correlates with specific serum cytokine profiles. *Reprod Sci* 2018;19:371911 8816852.
- 8 Khan KN, Fujishita A, Koshiba A, Kuroboshi H, Mori T, Ogi H, et al. Biological differences between intrinsic and extrinsic adenomyosis with coexisting deep infiltrating endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2019;39: 343-53
- 9 Barrier BF, Malinowski MJ, Dick EJ, Hubbard GB, Bates GW. Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility. *Fertil Steril* 2004;82: 1091-4.
- 10 Campo S, Campo V, Benagiano G. Infertility and adenomyosis. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:7861
- 11 Mathilde Bourdon, M.D. et al Focal adenomyosis is associated with primary infertility *Fertil Steril* August 28, 2020
- 12 Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FPG, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, 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
- 13 Kunz G, Leyendecker G. Uterine peristaltic activity during the menstrual cycle: characterization, regulation, function and dysfunction. *Reprod Biomed Online* 2002;4:5-9.
- 14 Kissler S, Hamscho N, Zangos S, Wiegratz I, Schlichter S, Menzel C, et al. Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis—a cause for infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 2006;113:902-8.



SERGIO SCETTINI
Direttore Dipartimento
Interaziendale Materno
Infantile
Direttore Uoc Ostetricia
e Ginecologia Azienda
Ospedaliera San Carlo,
Potenza