



Cosa c'è di nuovo: ENDOMETRIOSI E MICROBIOMA



SABINA DI BIASE
Ginecologia ed
Ostetricia · Aou
"Ospedali Riuniti"
di Foggia

L'ENDOMETRIOSI è una *malattia ginecologica cronica estrogeno-dipendente*, caratterizzata dall'impianto ectopico di tessuto endometriale al di fuori dell'utero, che innesci un disturbo infiammatorio cronico, con conseguente comparsa di manifestazioni cliniche come dismenorrea (84,9% dei casi), dolore pelvico cronico, infertilità e comorbilità psicologiche.

In tutto il mondo, circa 200 milioni di donne in età riproduttiva ne soffrono con conseguente onere sanitario considerevole per la spesa pubblica. Abbiamo un ritardo diagnostico medio di circa 7-11 anni dall'insorgenza dei sintomi dovuto a una combinazione di fattori, tra cui mancanza di conoscenza della malattia, sottovalutazione dei sintomi, scarsa consapevolezza e difficoltà dei medici nell'individuare la patologia.

Nel 1927, Sampson J. fu il primo a fornire la prova che la diffusione retrograda di materiale endometriale nella cavità pelvica poteva avvenire attraverso le tube uterine o la circolazione venosa. Oggi, la mestruazione retrograda viene definita come un *fenomeno universale* che si verifica in circa il 90% delle donne durante il periodo riproduttivo.

L'endometriosi però si verifica in una minoranza di individui esposti a mestruazioni retrograde (circa il 10%), quindi altri importanti *fattori patogeni* sono stati considerati ed esaminati.

Difatti la Mestruazione Retrograda rappresenterebbe solo il "*primum movens*" nella sequenza di eventi che portano all'endometriosi ed esistono *altri fattori causali* che attivano processi biomolecolari e immunologici che consentirebbero alle cellule o frammenti endometriali dislocati di aderire alla matrice extracellulare, di sfuggire alla digestione dei macrofagi, di indurre l'angiogenesi, evitare o ritardare l'apoptosi e di innescare infiammazione e fibrosi necessari affinché si manifestino forme conclamate di malattia.

L'ipotesi plausibile che è il *flusso retrogrado* potrebbe non verificarsi con modelli quantitativi, qualitativi e temporali simili in quasi tutte le donne mestruate e che le differenze in queste caratteristiche possono *di per sé* determinare il grado di rischio di adesione, sopravvivenza e proliferazione di cellule/frammenti endometriali in siti ectopici, e quindi la promozione di forme di malattia più o meno conclamate.

I cicli ovulatori ripetuti (avviati dai neuroni ipotalamici che rilasciano GnRH) e gli episodi mestruali ripetuti sono considerati un fattore di rischio per l'endometriosi, specie tra menarca e prima gravidanza a termine. Altri fattori di rischio includono nulliparità, familiarità, consumo di alcol e caffeina, obesità, fumo, esposizione alla diossina ed anomalie dell'asse endocrino, che posso-

no avviare il processo di endometriosi, peggiorare i sintomi esistenti, e favorirne l'instaurarsi e la progressione.

NUMEROSI STUDI SCIENTIFICI oggi evidenziano il ruolo dell'associazione tra Endometriosi - Microbiota e che lo stato di Disbiosi influisce sul microambiente circostante contribuendo allo sviluppo della malattia.

In particolare, le alterazioni nel microbiota intestinale e del tratto riproduttivo creano un ambiente pro-infiammatorio favorevole alla progressione della malattia.

Ulteriori prove scientifiche suggeriscono il coinvolgimento cruciale dell'asse *intestino-cervello* nell'eziopatogenesi dell'endometriosi, sottoline-

ando il potenziale dei microbiomi e della disbiosi come nuovi bersagli terapeutici

Lo studio del ruolo del *microbioma intestinale e cervicovaginale* nell'endometriosi apre quindi importanti opportunità per lo sviluppo di strategie diagnostiche e terapeutiche innovative

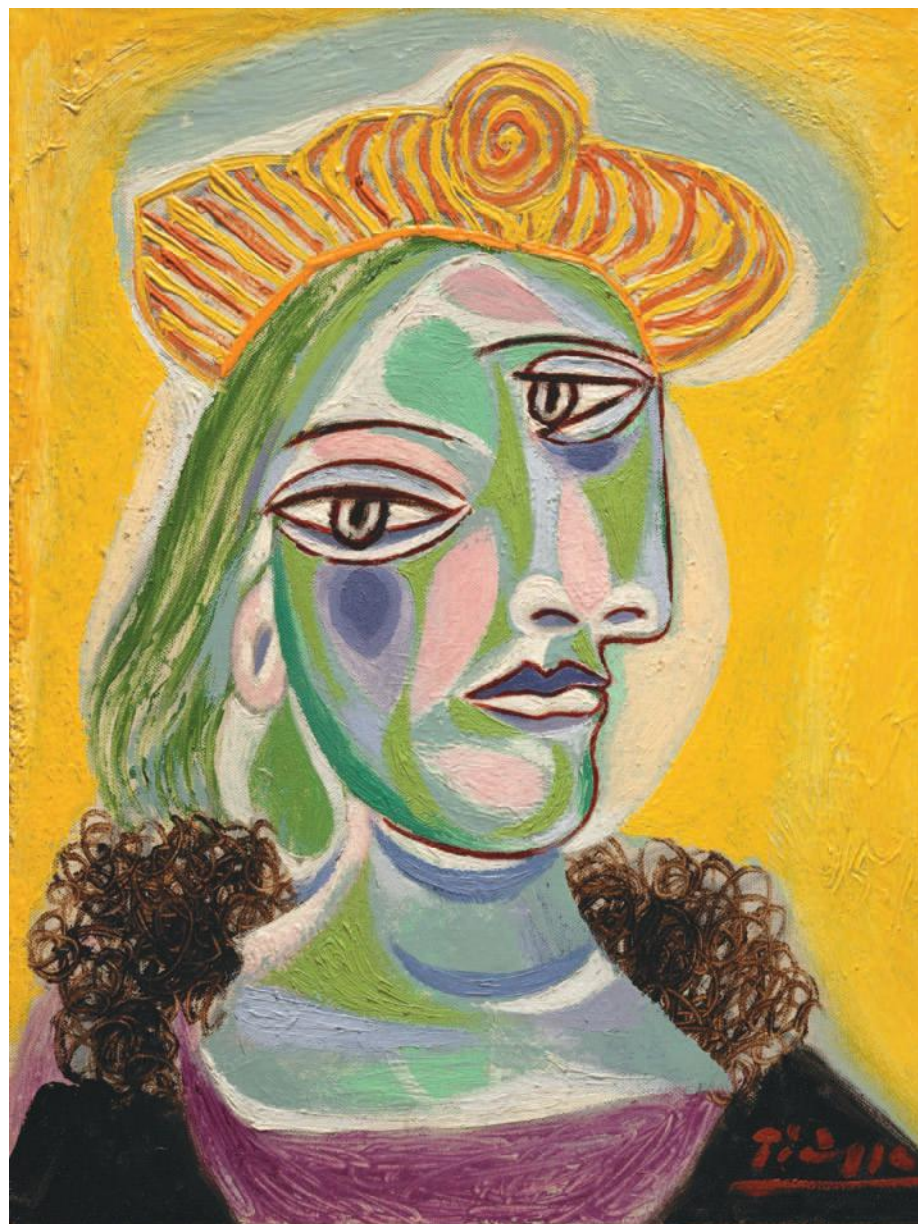
Il microbiota intestinale ha un ruolo strategico nelle fasi cruciali della vita per le donne, dall'infanzia all'adolescenza, dall'età fertile alla gravidanza-parto e fino alla menopausa, poiché ospita l'estroboloma, gruppo di specie batteriche che codificano per un enzima beta glucuronidasi (GUS) che converte gli estrogeni coniugati in estrogeni deconiugati nel tratto gastrointestinale., condizionando i livelli di estrogeni circolanti ed relativi stati di ipoestrogenismo (obesità e PCOS) e iperestrogenismo (endometriosi e cancro).

La Disbiosi aumenta l'infiammazione nell'epitelio intestinale, la sua permeabilità ed interrompe la funzione di barriera, causando squilibrio immunitario e infiammazione sistemica di basso grado, determinando un ambiente immunosoppressivo che consente la diffusione e la crescita delle cellule endometriali ectopiche fuoriuscite all'esterno dell'utero.

NUMEROSI STUDI SCIENTIFICI evidenziano difatti una forte correlazione tra l'endometriosi e la *sindrome del colon irritabile*, sottolineando il ruolo simile del microbiota in entrambe le condizioni. Resta da chiarire se i cambiamenti del microbiota siano causa, conseguenza o fattore incidentale in queste patologie.

Il microbioma svolge anche un ruolo critico nel-

SEGUE A PAG 30



SEGUE

SEGUE DA PAG 9

Diagnosi prenatale e trattamento del Citomegalovirus in gravidanza

ANTONELLA VIMERCATI

una buona sicurezza e tollerabilità al farmaco (7).

La diagnosi di infezione primaria materna da citomegalovirus prima di 24 settimane è definita in caso di sieroconversione o di IgG e IgM positive con IgG avidità bassa o di IgG e IgM positive e IgG avidity intermedie con indagini molecolari positive e la donna è così selezionata per la terapia antivirale per la prevenzione secondaria della trasmissione verticale. È, quindi, raccomandata la somministrazione di valaciclovir orale alla dose di 8 g/die (2gr ogni 6 ore), iniziando il prima possibile dopo la diagnosi di infezione e fino all'amniocentesi. La gestante va monitorata con esami biochimici e con valutazione della viremia su sangue inizialmente ogni settimana e poi ogni 2 settimane fino all'amniocentesi.

Nelle donne con amniocentesi negativa la terapia preventiva dovrebbe essere interrotta; nelle donne che non si sottopongono ad amniocentesi la terapia è interrotta a 26 settimane. Le donne con infezione fetale confermata dovrebbero continuare la terapia fino al parto solo in presenza di segni ecografici fetali di infezione lieve-moderata; va programmata una valutazione ecografica seriale e eventuale risonanza magnetica (RM) fetale nel terzo trimestre. Al contrario, in presenza di gravi anomalie ecografiche, specie se cerebrali, andrebbe consigliata l'interruzione di gravidanza. La diagnosi neonatale va eseguita mediante CMV DNA PCR nelle urine del neonato nelle prime 2 settimane di vita, cui segue valutazione clinica e descrizione dei sintomi in accordo alle definizioni dell'European Society for Paediatric Infectious Diseases -Espid 2017"

In conclusione, L'infezione congenita da Citomegalovirus rappresenta ancora oggi una patologia ad alto impatto sanitario e sociale, con un rischio di sequele permanenti in un paziente su cinque, per tale motivo è fondamentale uno screening universalmente valido, un percorso dedicato pluridisciplinare che consenta una diagnosi e terapia più precoce possibile, l'abbattimento dell'eterogeneità delle linee guida, al fine di impostare e perfezionare il corretto trattamento e follow up.

SEGUE DA PAG 14

Endometriosi e microbioma: cosa c'è di nuovo

SABINA DI BIASE

la modulazione dei percorsi del dolore attraverso l'asse intestino-cervello, per cui la disbiosi influenza ed è influenzata dalla salute mentale e dalla percezione del dolore.

Il microbioma del tratto genitale femminile (FGT), costituisce circa il 9% del microbiota totale

Il microbiota vaginale mostra una bassa diversità all'interno di ogni individuo, con una predominanza di specie *Lactobacillus* nelle donne sane dalla pubertà e per tutta l'età riproduttiva fino alla premenopausa, che svolgono un ruolo protettivo nell'ambiente cervicovaginale producendo acido lattico, perossido di idrogeno e batteriocine, mantenendo un ecosistema acido con un pH di 3,5 - 4,5.

Nella pubertà e durante tutta l'età riproduttiva, lo stimolo estrogenico porta alla dominanza di Lattobacilli (condizione fisiologica sana) che con la menopausa si riduce portando così ad una riduzione della popolazione di lattobacilli.

LA GRAVIDANZA è un'altra condizione che modifica significativamente il microbiota vaginale ed endometriale che svolge quindi un ruolo fondamentale nel mantenimento e miglioramento della salute riproduttiva femminile. La configurazione eubiotica e disbiotica dell'FGT è collegata a un rischio maggiore di eventi negativi infiammatori nella fisiologia dell'FGT ed è stato ampiamente dimostrato il ruolo infiammatorio attivo del microbiota nell'insorgenza e nello sviluppo tumorale del cancro dell'endometrio e del carcinoma ovarico epiteliale. Lo studio del ruolo del microbioma intestinale e cervicovaginale nell'endometriosi apre quindi importanti opportunità per lo sviluppo di strategie diagnostiche e terapeutiche innovative per la malattia.

GLI APPROCCI terapeutici focalizzati sulla modulazione del microbiota intestinale, come regimi dietetici low Fodmap, probiotici, prebiotici o trapianto di microbiota fecale, dimostrano un importante potenziale come terapie aggiuntive per alleviare i sintomi e migliorare i risultati nelle donne con endometriosi. Recenti studi su modelli murini, hanno ipotizzato anche il possibile ruolo dei batteri nella patogenesi dell'endometriosi, in particolare del *Fusobacterium*, che potrebbe avere un ruolo nello sviluppo o nel peggioramento della malattia e che un trattamento antibiotico mirato può essere efficace nel prevenire o ridurre la formazione di lesioni endometriosiche. Questi studi sono ancora preliminari e saranno necessari ulteriori studi randomizzati nella pratica clinica umana prima di poter utilizzare gli antibiotici come terapia standard per l'endometriosi.

SEGUE DA PAG 22

Tecniche di conizzazione avanzata

ELEONORA P. PRETI, NOEMI SPOLTI

BIBLIOGRAFIA

Prendiville W, Sankaranarayanan R. Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer. International Agency for Research on Cancer; Lyon (FR): 2017.

Perkins, RB · Guido, RS · Castle, PE · et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors / *Low Genit Tract Dis.* 2020; 24:102-131

Cooper DB, Carugno J, Dunton CJ, Menefee GW. Cold Knife Conization of the Cervix. 2023 Oct 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 28722875

Jiang Y, Chen C, Li L. Comparison of Cold-Knife Conization versus Loop Electrosurgical Excision for Cervical Adenocarcinoma In Situ (ACIS): A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170587

Carcopino, X · Mancini, J · Charpin, C · et al. Direct colposcopic vision used with the LLETZ procedure for optimal treatment of CIN: results of joint cohort studies *Arch Gynecol Obstet.* 2013; 288:1087-1094

Cohen PA, Brand A, Sykes P, Wrede DCH, McNally O, Eva L, Rao A, Campion M, Stockler M, Powell A, Codde J, Bulsara MK, Anderson L, Leung Y, Farrell L, Stoyles P. Excisional treatment in women with cervical adenocarcinoma in situ (AIS): a prospective randomised controlled non-inferiority trial to compare AIS persistence/recurrence after loop electrosurgical excision procedure with cold knife cone biopsy: protocol for a pilot study. *BMJ Open.* 2017 Aug 28;7(8):e017576. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017576

Martin-Hirsch P, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: 1318. Review

Bornstein J, Bentley J, Bösze P. et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2012;120:166-172. - PubMed

Arbyn M, Kyrgiou M, Gondry J, et al. Long term outcomes for women treated for cervical precancer. *BMJ* 2014; 348:f7700

Kyrgiou M, Athanasiou A, Arbyn M, Lax SF, Raspollini MR, Nieminen P, Carcopino X, Bornstein J, Gultekin M, Paraskevaidis E. Terminology for cone dimensions after local conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia and early invasive cervical cancer: 2022 consensus recommendations from ESGO, EFC, IFCPC, and ESP. *Lancet Oncol.* 2022 Aug;23(8):e385-e392. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00191-7.

Kyrgiou, M · Mitra, A · Arbyn, M · et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis *BMJ.* 2014; 349, g619

Kyrgiou, M · Athanasiou, A · Kalliala, IEJ · et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 11, CD012847

Bogani G, Di Donato V, Sopracordevole F, et al. Recurrence rate after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) and laser Conization: A 5-year follow-up study. *Gynecol Oncol* 2020; 159(3):636-641

Iacobone AD, Radice D, Sandri MT, Preti EP, Guerrieri ME, Vidal Urbinati AM, Pino I, Franchi D, Passerini R, Bottari F. Human Papillomavirus Same Genotype Persistence and Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2+ Recurrence. *Cancers (Basel).* 2021 Jul 21;13(15):3664. doi: 10.3390/cancers13153664

Penna C, Fambrini M, Fallani MG, et al. Laser CO2 conization in postmenopausal age: risk of cervical stenosis and unsatisfactory follow-up. *Gynecol Oncol* 2005; 96(3):771-775 (servicale)

Gül Aydın Ş, Baş S, Özmen F, Yaşar Ş, Taş ZA, Nessar AZ, Seyfettinoğlu S, Narin MA. Cervical Regeneration Following Monopolar Electrosurgical Conization: A Prospective Evaluation of Volume, Length, and Transformation Zone Reformation. *J Clin Med.* 2025 Aug 21;14(16):5918. doi: 10.3390/jcm14165918.

