



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

Stato dell'arte e criticità dell' ADENOMIOSI

- ***Dott.ssa Francesca De Marchi***



Caso clinico

Sig.ra A. M. M. 43aa PARA1001 (1TC) UM 05.12.2013
Pc 61kg, h 174cm

An. Fam. : ndp

An. Pat. Rem. :

- 1985 appendicectomia LPT
- 2005 miomectomia LPS
- 2007 TC per pregressa miomectomia
- Asma allergico

An. Fis. : Menarca a 11anni. Cicli regolari per R (28-30gg), D (5-6gg) e **Q abbondante.**

Menorragia ++-, Dismenorrea ++-, infertilità secondaria.

Mai fumo. E/P per 6 mesi, sospesi per alterazione della vista.

Tp in atto: Alifluss ab

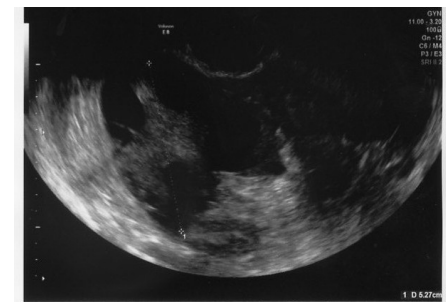
Pap test luglio 2013: negativo

Ecografia novembre 2013: adenomioma 33x19mm fondo utero, cistoma ovarico dx 10cm.

Isteroscopia novembre 2013: endometrio proliferativo

Programma operatorio dicembre 2013:

asportazione cistoma ovarico destra 10 cm + miomectomia laparoscopica + cromosalpingoscopia.



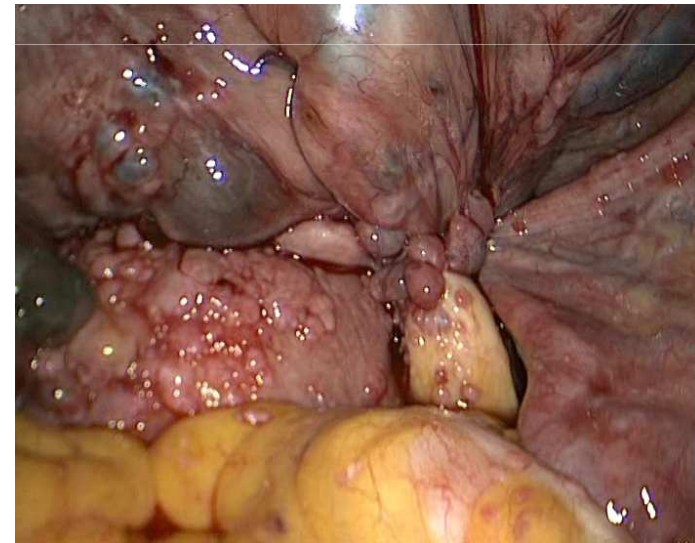
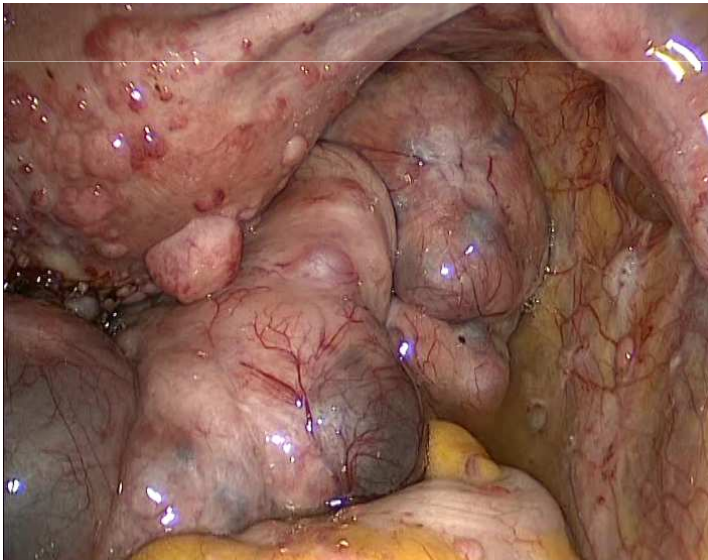


Caso clinico

Intervento proposto: asportazione cistoma ovarico destra + miomectomia laparoscopica + cromosalpingoscopia.

All'E.O. intraoperatorio:

- massa cistica disomogenea di 10cm a partenza dal mesosigma distale
(**El estemporaneo**: possibile adenomioma; **El definitivo**: frammenti di tessuto muscolare liscio con cisti endometrioidiche e focolai nodulari di endometriosi; focale dissociazione edematosa dei fasci muscolari e vasi ematici a parete ispessita).



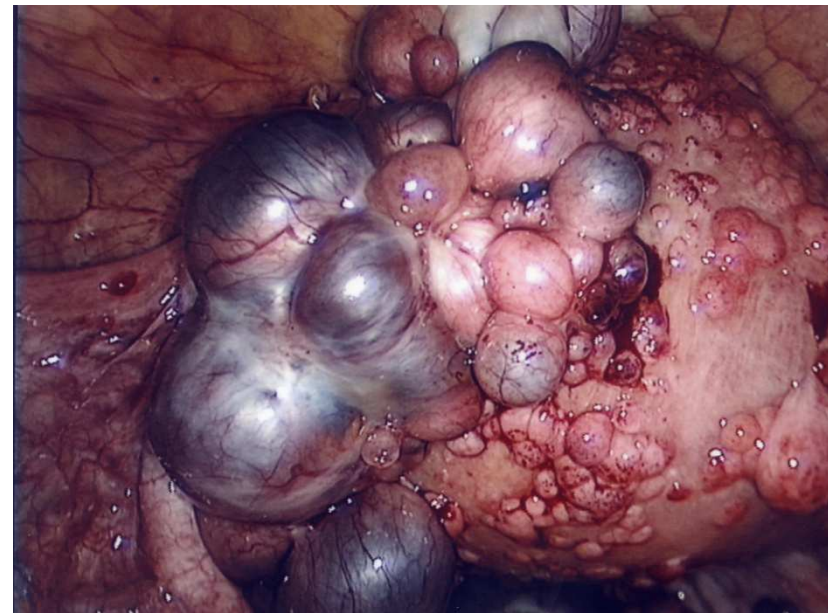
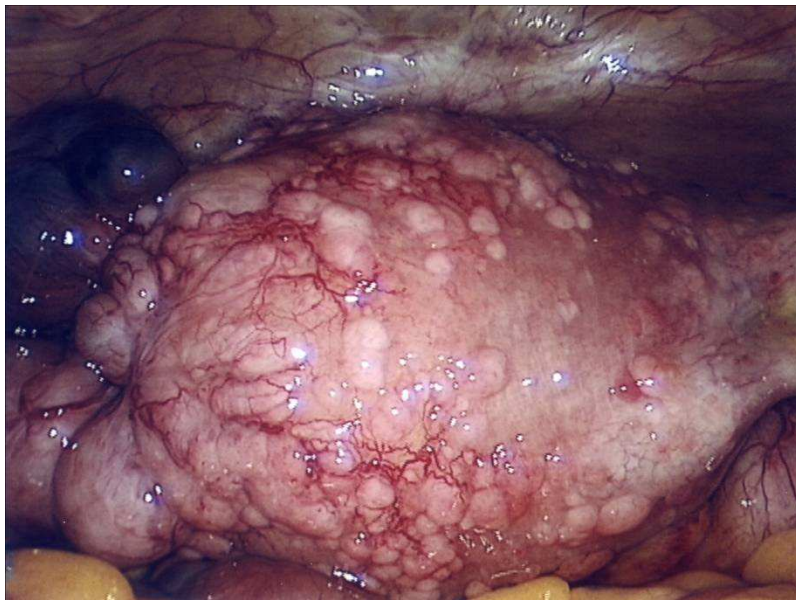


Caso clinico

Intervento proposto: asportazione cistoma ovarico destra + miomectomia laparoscopica + cromosalpingoscopia.

All'E.O. intraoperatorio:

- massa cistica disomogenea di 10cm a partenza dal mesosigma distale
(El estemporaneo: possibile adenomioma; El definitivo: frammenti di tessuto muscolare liscio con cisti endometrioidiche e focolai nodulari di endometriosi; focale dissociazione edematosa dei fasci muscolari e vasi ematici a parete ispessita).
- Su superficie utero neoformazioni in parte solide e in parte cistiche a contenuto bluastro come da adenomiosi



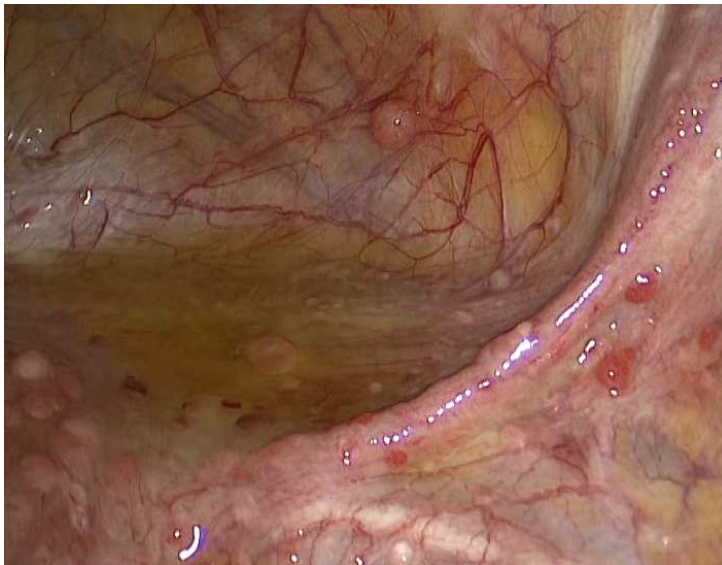


Caso clinico

Intervento proposto: asportazione cistoma ovarico destra + miomectomia laparoscopica + cromosalpingoscopia.

All'E.O. intraoperatorio:

- massa cistica disomogenea di 10cm a partenza dal mesosigma distale
(El estemporaneo: possibile adenomioma; El definitivo: frammenti di tessuto muscolare liscio con cisti endometrioidiche e focolai nodulari di endometriosi; focale dissociazione edematosa dei fasci muscolari e vasi ematici a parete ispessita).
- Su superficie utero neoformazioni in parte solide e in parte cistiche a contenuto bluastro come da adenomiosi
- Neoformazioni come le precedenti a livello di peritoneo pelvico parietale, legamenti utero-sacrali, Douglas, in prossimità cicatrice peritoneo parietale da pregresso accesso trocar (**EI**: tessuto fibroadiposo con diffusa reazione miofibroblastica di tipo riparativo, comprendente focolai multipli, anche cistici, di endometriosi).





Caso clinico

Intervento proposto: asportazione cistoma ovarico destra + miomectomia laparoscopica + cromosalpingoscopia.

All'E.O. intraoperatorio:

- massa cistica disomogenea di 10cm a partenza dal mesosigma distale
(El estemporaneo: possibile adenomioma; El definitivo: frammenti di tessuto muscolare liscio con cisti endometriosiche e focolai nodulari di endometriosi; focale dissociazione edematosa dei fasci muscolari e vasi ematici a parete ispessita).
- Su superficie utero neoformazioni in parte solide e in parte cistiche a contenuto bluastro come da adenomiosi
- Neoformazioni come le precedenti a livello di peritoneo pelvico parietale, legamenti utero-sacrali, Douglas, in prossimità cicatrice peritoneo parietale da pregresso accesso trocar (El: tessuto fibroadiposo con diffusa reazione miofibroblastica di tipo riparativo, comprendente focolai multipli, anche cistici, di endometriosi.
- Washing peritoneale: materiale amorfo ed ematico comprendente tappeto di linfociti, istiociti e mesoteli.





Caso clinico



Adenomiosi?
Endometriosi pelvica?
Concomitanza di due patologie?
Un'unica patologia?



Definizione

Dal latino: adeno -(ghiandole), mio- (muscolo), -osi (irregolarità, disordine)

- Prima definizione nel 1860: Carl von Rokitansky osserva ghiandole endometriali nel miometrio chiamandole “ cistosarcoma adenoide dell’utero”
- Dopo il 1921 vengono riconosciute come impianti di endometrio dovuti a “invasione epiteliale” (endometriosi e adenomiosi nella stessa categoria)
- 1925: Frankl distingue “adenomioma” dall’invasione diffusa del miometrio da parte dell’endometrio (adenomiosi)
- 1927: Sampson descrive l’invasione endometriale della cavità peritoneale attraverso la mestruazione retrograda e chiama questa condizione “endometriosi”. inizia la distinzione adenomiosi - endometriosi
- 1972 Bird : “benign invasion of endometrium in the myometrium, producing a diffusely enlarged uterus, which microscopically exhibits ectopic, non-neoplastic, endometrial glands and stroma surround by hypertrophic and hyperplastic myometrium.”



Eziologia e patogenesi

Ghiandole e stroma
endometriali all'interno
del miometrio

Ignote! → 4 teorie:

- Invaginazione dello strato basale dell'endometrio nello strato interno del miometrio chiamato "zona giunzionale"

Zona giunzionale endometrio/miometrio: non vi sono membrane.
Ghiandole endometriali in diretto contatto con miometrio!

Fatt predisponenti: *Debolezza miometrio danneggiato da precedente chirurgia*
Fenomeno immune aberrante con distruzione zona giunzionale (produz AB e citochine)
Trigger invasività: non noto! → influenza ormonale può attivare una via di segnale (tess adenomiotico contiene aromatasi e sulfatasi che ↑ E locali)

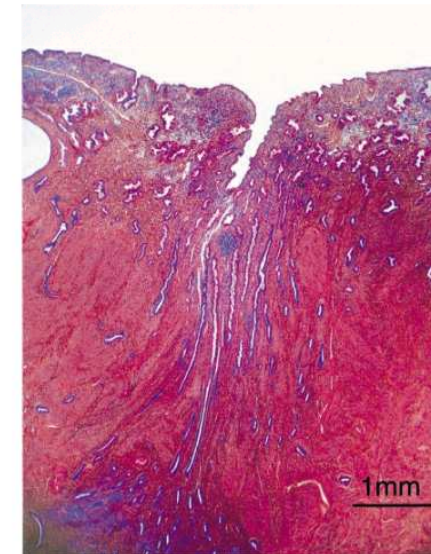


Figure 1. Representative example of adenomyosis showing endomyometrial junction featuring basal endometrium invaginating into myometrium, deep location of endometrial glands and stroma surrounded by hypertrophic myometrium, and a focus of adenomyosis (Harris haematoxylin; original magnification $\times 20$).

From Bazot M et al. Human Reproduction, 2001



Eziologia e patogenesi

Ghiandole e stroma endometriali all'interno del miometrio

Ignote! → 4 teorie:

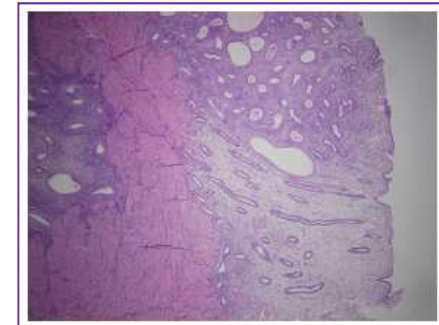
- Invaginazione dello strato basale dell'endometrio nello strato interno del miometrio chiamato "zona giunzionale"

Zona giunzionale endometrio/miometrio: non vi sono membrane.
Ghiandole endometriali in diretto contatto con miometrio!

Fatt predisponenti: *Debolezza miometrio danneggiato da precedente chirurgia*
Fenomeno immune aberrante con distruzione zona giunzionale (produz AB e citochine)
Trigger invasività: non noto! → influenza ormonale può attivare una via di segnale (tess adenomiotico contiene aromatasi e sulfatasi che ↑ E locali)

- Origine de novo da residui mulleriani pluripotenti intramiometriali

Comune origine della zona giunzionale e dell'endometrio dai dotti mulleriani
Nelle cellule ectopiche: no risposta agli stessi cambiamenti ormonali, no apoptosi ciclica.
Espressione di fattori di crescita diversi





Eziologia e patogenesi

Ghiandole e stroma endometriali all'interno del miometrio

Ignote! → 4 teorie:

- Invaginazione dello strato basale dell'endometrio nello strato interno del miometrio chiamato "zona giunzionale"

Zona giunzionale endometrio/miometrio: non vi sono membrane. Ghiandole endometriali in diretto contatto con miometrio!

Fatt predisponenti: *Debolezza miometrio danneggiato da precedente chirurgia*
Fenomeno immune aberrante con distruzione zona giunzionale (produz AB e citochine)
Trigger invasività: non noto! → influenza ormonale può attivare una via di segnale (tess adenomiotico contiene aromatasi e sulfatasi che ↑ E locali)

- Origine de novo da residui mulleriani pluripotenti intramiometriali

Comune origine della zona giunzionale e dell'endometrio dai dotti mulleriani
Nelle cellule ectopiche: no risposta agli stessi cambiamenti ormonali, no apoptosi ciclica.
Espressione di fattori di crescita diversi

- Invaginazione dello strato basale dell'endometrio lungo il sistema linfatico intramiometriale

- *Cellule staminali del midollo osseo dislocate lungo il sistema vascolare.*

Ghiandole e stroma endometriale del donatore sono state trovate nell'endometrio di 4 donne con trapianto di midollo → contribuiscono a ripopolare cell endometriali!
Possono ripopolare e proliferare dentro il miometrio causando adenomiosi



Adenomiosi e endometriosi: varianti della stessa patologia o entità distinte?

Fertility and Sterility® Vol. 91, No. 1, January 2009

Adenomyosis a variant, not a disease? Evidence from hysterectomized menopausal women in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)

Gerson Weiss, M.D.,^a Priya Maseelall, M.D.,^a Laura L. Schott, M.A.,^b Sarah E. Brockwell, Ph.D.,^b Miriam Schocken, Ph.D.,^c and Janet M. Johnston, Ph.D.^b

% Adenomiosi è uguale in pz con o senza fibromi, endometriosi, dolore pelvico cronico, etc

Adenomiosi è una diagnosi incidentale, non sembra una vera e propria malattia, ma una variante della normalità.

“adenomiosi extrauterina”
(es setto retto-vaginale)
Teoria residui mulleriani!

Maseelall P, Weiss G. Adenomyosis: more common than you'd think. Contemp Ob Gyn 2008

Human Reproduction Vol.20, No.8 pp.2309-2316, 2005
Advance Access publication June 2, 2005

doi:10.1093/humrep/dei021

Adenomyosis in endometriosis—prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging

G.Kunz^{1,4}, D.Beil², P.Huppert², M.Noë^{1,5}, S.Kissler³ and G.Leyendecker^{1,6}

pz endometriosi con concomitante adenomiosi: 79%
Pz senza endometriosi con adenomiosi: 28%

Most of the major authors of the first half of the past century dealing with the disease considered pelvic endometriosis and uterine adenomyosis as variants of the same disease process (Meyer, 1919; Cullen, 1920; de Snoo, 1942). Also, Sampson (1927), although focusing mainly on the aetiology of the pelvic dissemination of the disease, mentioned uterine adenomyosis and referred to it as 'primary endometriosis'. It was, however, mainly his theory of the development of pelvic endometriosis (Sampson, 1927) that caused later authors to distinguish between pelvic endometriosis and uterine adenomyosis and to consider both as different disease entities (Ridley, 1968). Subsequently, this was further enforced by the fact that endometriosis is most frequently encountered by laparoscopy during a sterility work-up and the uterus evades histological examination in these patients for obvious reasons.

Adenomyosis is a disease of the archimetra (Leyendecker *et al.*, 1998, 2002; Noë *et al.*, 1999). It results from the infil-

Statistically, there is a correlation between the stage of endometriosis and the depth of adenomyotic infiltration that becomes particularly apparent in patients with recto-vaginal endometriosis with a more expanded junctional zone than in patients with endometriosis of lower stage (Figure 4). Since



Epidemiologia

Dati limitati dalla difficoltà di diagnosi!

- Incidenza non ben nota
- Prevalenza: 5-70% (popolazione considerata, criteri diagnostici usati, “diligenza” con cui viene ricercata nei preparati istologici!)
- Fino a pochi anni fa riscontro di Adenomiosi solo dopo isterectomia: 20-30%
- Prevalenza stimata: 20-30% (Vercellini P et al. 2006)
- Età interessata: 40-50 aa (70-80%), < 39 aa (5-25%), >60 aa (5-10%)
- Fattori di Rischio: multiparità, primo figlio in età giovanile, trauma da precedente chirurgia pelvica, tamoxifene, iperestrogenismo
- nel 20-35% coesiste fibromatosi ed endometriosi

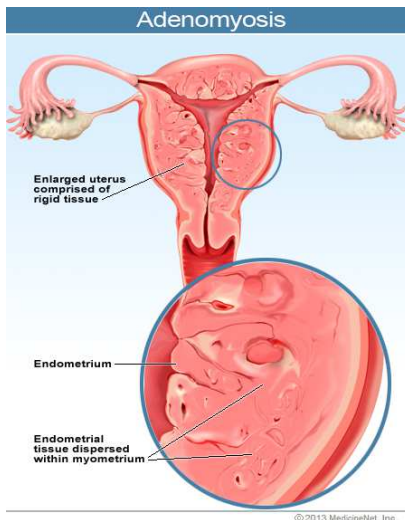
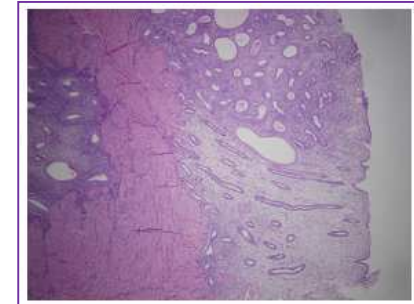


Diagnosi

- **Istologia :**
 - ❖ tessuto endometriale ectopico nel miometrio
 - ❖ Iperplasia e ipertrofia del miometrio circostante

No criteri istologici ben definiti! Controversie!

- qualsiasi tipo di penetrazione dell' endometrio nel miometrio
- endometrio nel miometrio + ipertrofia miometrio circostante
- specifica profondità di penetrazione
- Review Levgur M 2007: estensione endometrio almeno 2.5mm sotto interfaccia endometrio-miometrio
criterio più comunemente usato!



Biopsia mirata è riservata solo per casi in cui si voglia escludere il cancro!



Diagnosi



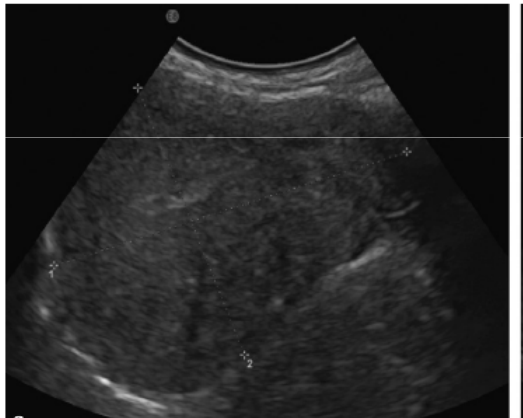
- **Caratteristiche cliniche** (in assenza di endometriosi o miomi):
 - ✓ Menorragia 50-60% (alterata contrazione utero, fattori crescita angiogenici)
 - ✓ Dismenorrea 25-30% (stimolazione e edema endometrio ectopico, aumentata produzione prostaglandine)
 - ✓ Metrorragia 20%
 - ✓ Dispareunia e dolore pelvico cronico
 - ✓ Asintomatica 30%
 - ✓ Infertilità
- ✓ E.O. : Utero ingrandito e soffice, a contorni regolari, dolente durante la mestruazione (no evidenti miomi)
- ✓ Spesso associata con miomi (35-55%), endometriosi (35-55%), polipi, iperplasia endometriale
- ✓ “adenomioma cistico giovanile” sdr donne ≤ 30 aa con dismenorrea severa e cisti miometriali ≥ 1 cm. (Takeuchi H et al. 2010)



Diagnosi



- ETV
 - utero ingrandito ma con contorni regolari (senza visualizzazione di miomi)
 - ecogenicità miometriale eterogenea e distorta generalizzata con asimmetria parete anteriore-posteriore (spt parete posteriore)
 - strie lineari iperecogene che si aprono a ventaglio dallo strato endometriale (invasione ghiandole nel tessuto sottoendometriale)



Da Levy G et al, An update on adenomyosis 2013

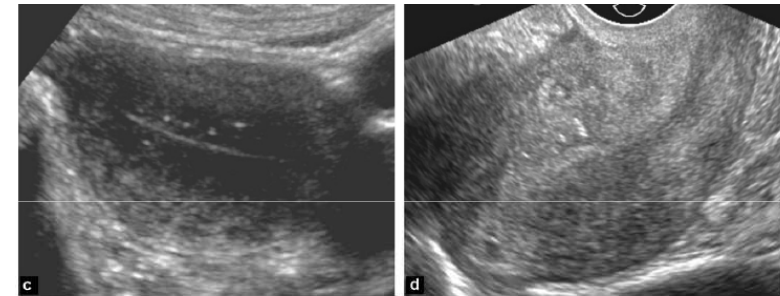
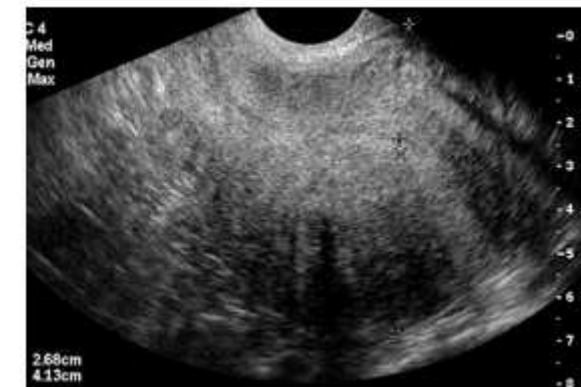


Figure 1. Sonographic signs of adenomyosis: a, b: globular uterus and asymmetric myometrial walls; c: thickening of the interface between the myometrium and endometrium; d: subendometrial hyperechoic striations.

Globular uterine enlargement with heterogeneous myometrium, obscure endometrial/myometrial border, anechoic lakes, and diffuse adenomyosis.



Myometrial asymmetry associated with adenomyosis. Anterior wall, 2.86 cm; posterior wall, 4.13 cm.





Diagnosi

- ETV
 - utero ingrandito ma con contorni regolari (senza visualizzazione di miomi)
 - ecogenicità miometriale eterogenea e distorta generalizzata con asimmetria parete anteriore-posteriore (spt parete posteriore)
 - strie lineari iperecogene che si aprono a ventaglio dallo strato endometriale (invasione ghiandole nel tessuto sottoendometriale)
 - difficoltosa visualizzazione giunzione endometrio-miometrio

Globular uterine enlargement with heterogeneous myometrium, obscure endometrial/myometrial border, anechoic lakes, and diffuse adenomyosis.



Globular enlargement of the uterus with focal adenomyoma in the anterior wall (arrow), posterior wall thickening, anechoic lake in the subendometrial region, and obscure endometrial/myometrial border.





Diagnosi

- ETV

- utero ingrandito ma con contorni regolari (senza visualizzazione di miomi)
- ecogenicità miometriale eterogenea e distorta generalizzata con asimmetria parete anteriore-posteriore (spt parete posteriore)
- strie lineari iperecogene che si aprono a ventaglio dallo strato endometriale (invasione ghiandole nel tessuto sottoendometriale)
- difficoltosa visualizzazione giunzione endometrio-miometrio
- cisti miometriali sottoendometriali (aree anecogene non vascolarizzate al Color Doppler di 1-7mm)

Fig. 1 Adenomioidi diffusa. Ecografia transvaginale in B-mode. La scansione longitudinale mostra i seguenti elementi di semeiotica elementare: scarsa definizione della giunzione endometrio-miometrio (freccia bianca grande); aumento della ecogenicità miometriale dovuta a piccole aree iperecogene (freccie bianche piccole) espressione delle isole di tessuto endometriale; aree ipoecogene nel contesto del miometrio che rispecchiano l'iperplasia del tessuto muscolare che circonda il tessuto eterotopico (freccia violetta piccola); aree anecogene dovute ad ectasia ghiandolare o cisti miometriali (freccie vuote grandi).



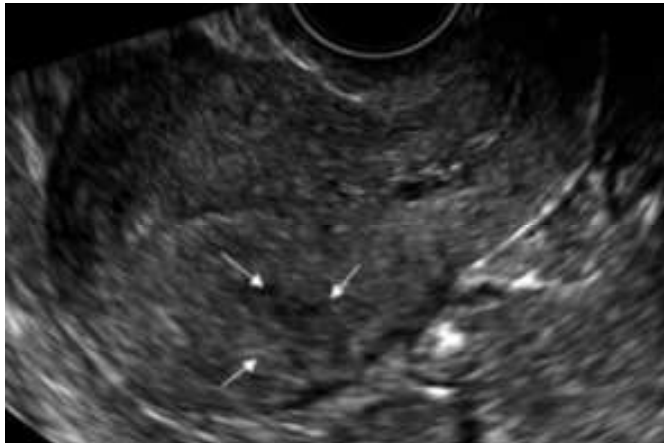
Da Valentini AL et al, Radiol med 2011



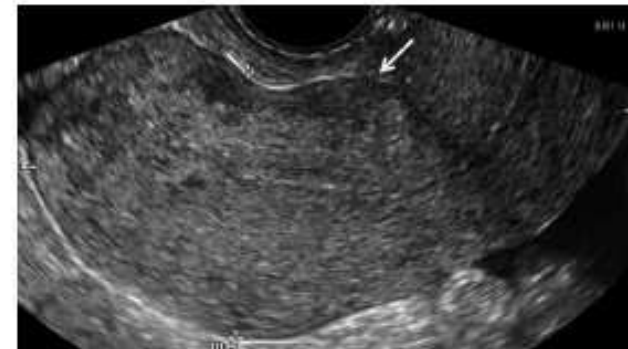
Diagnosi

- ETV

- utero ingrandito ma con contorni regolari (senza visualizzazione di miomi)
- ecogenicità miometriale eterogenea e distorta generalizzata con asimmetria parete anteriore-posteriore (spt parete posteriore)
- strie lineari iperecogene che si aprono a ventaglio dallo strato endometriale (invasione ghiandole nel tessuto sottoendometriale)
- difficoltosa visualizzazione giunzione endometrio-miometrio
- cisti miometriali sottoendometriali (aree anecogene non vascolarizzate al Color Doppler di 1-7mm)
- **adenomiomi** (aspetto ellittico, margini sfumati, no calcificazioni):
Cullen nel 1908 li divide in sottomucosi (o polipi adenomatosi), adenomiomi in cui l'utero preserva una forma normale e sottoperitoneali



Globular enlargement of the uterus with focal adenomyoma in the anterior wall (arrow), posterior wall thickening, anechoic lake in the subendometrial region, and obscure endometrial/myometrial border.



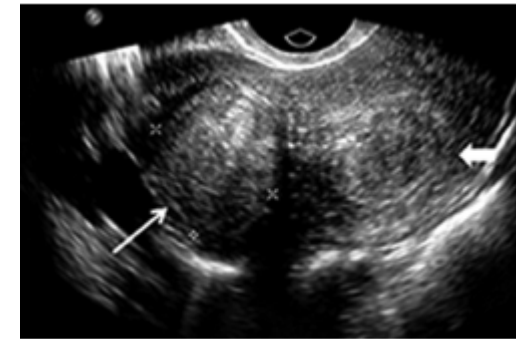
Da Shwayder J et al. Imaging for uterine myomas and adenomyosis 2013



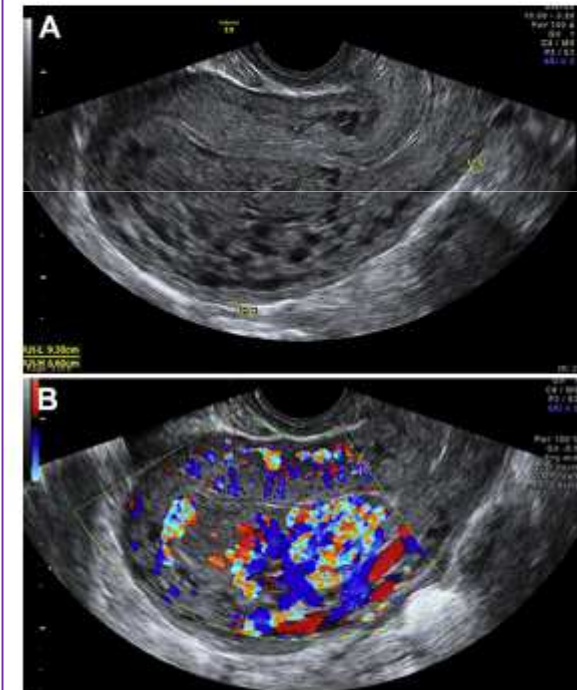
Diagnosi

- ETV
- Doppler: DD miomi - adenomiosi

DD	Mioma	Adenomioma
Ecogenicità	Mista (iper/ipo ecogena)	Eterogenea
Morfologia	Margini definiti Rotondeggiante	Margini sfumati Ellissoidale, ovalare
Pseudocapsula	Sì	No
Cono d'ombra posteriore	Sì	No
Doppler	Flusso periferico nella pseudocapsula (i vasi abbracciano il mioma)	Disposizione random (prevalentemente rettilinea attraverso il miometrio) dei vasi



(A) Diffuse adenomyosis posteriorly, with myometrial asymmetry, and sonolucent areas. (B) Diffuse adenomyosis posteriorly with color flow Doppler demonstrating diffuse flow throughout the area of adenomyosis.



Da Shwayder J et al. Imaging for uterine myomas and adenomyosis 2013

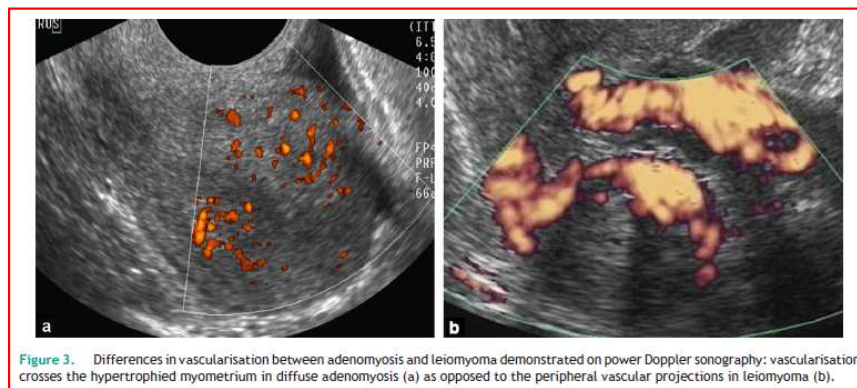


Figure 3. Differences in vascularisation between adenomyosis and leiomyoma demonstrated on power Doppler sonography: vascularisation crosses the hypertrophied myometrium in diffuse adenomyosis (a) as opposed to the peripheral vascular projections in leiomyoma (b).

Da Levy G et al, An update on adenomyosis 2013

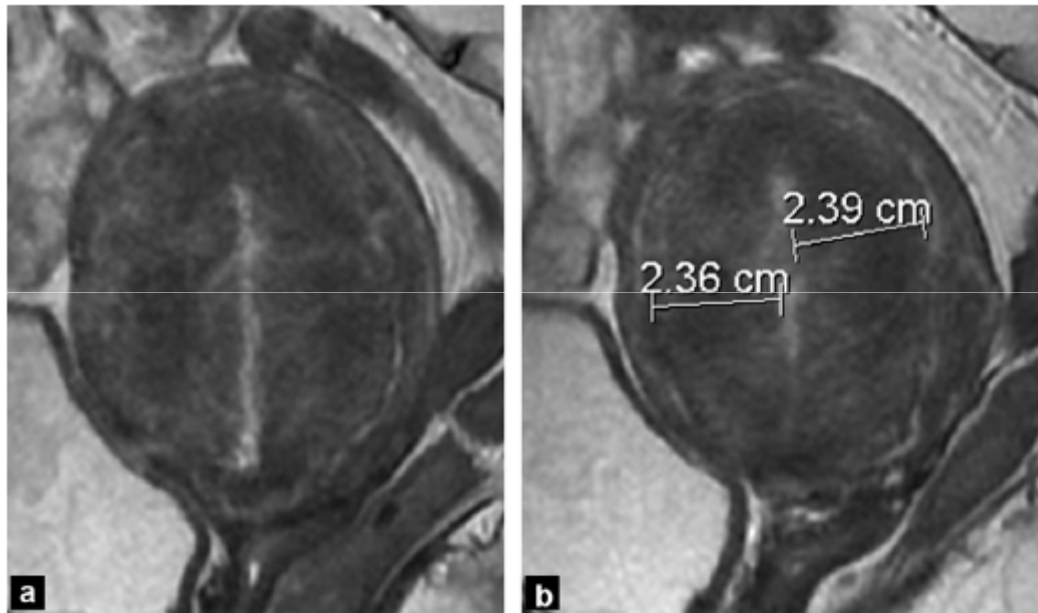


Diagnosi



- RMN

❖ Utero ingrandito in modo asimmetrico con contorni regolari, senza miomi





Diagnosi

- RMN

- ❖ Utero ingrandito in modo asimmetrico con contorni regolari, senza miomi
- ❖ Ispessimento zona giunzionale ≥ 12 mm (incertezza 8-12mm) con bassa intensità di segnale alle immagini T2 dipendenti
- ❖ Scarsa definizione dei margini zona giunzionale
- ❖ Rapporto spessore massimo zona giunzionale / spessore totale miometrio > 40 -50%



Fig. 9 Adenomioidi diffusa. Risonanza magnetica. Nella scansione sagittale FSE T2 pesata, si segnala utero retroverso, con zona di giunzione ispessita (>12 mm) e aspetto sfumato dei contorni (freccia) relativo ad adenomioidi.

Da Valentini AL et al, Radiol med 2011

Attenzione a variazioni zona giunzionale:

- varia con ciclo mestruale (max 8°-16° giorno)
- variabile durante la mestruazione! → evitare!
- in menopausa è più sottile o assente
- in gravidanza si assottiglia fino a scomparire
- se E/P o GnRH agonisti: si assottiglia

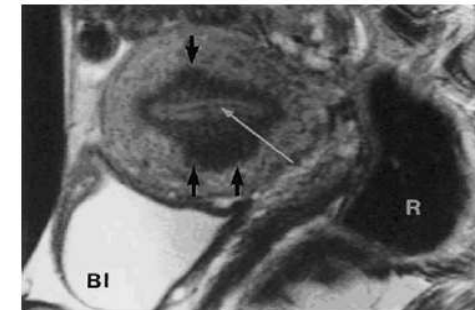


Figure 1 Adenomyosis as identified through focal thickening of the myometrial junctional zone (JZ). Sagittal T2-weighted magnetic resonance image demonstrates focal thickening of the JZ (short arrows) both ventrally and dorsally, consistent with adenomyosis. Although the maximal thickening of the JZ ventrally was <12 mm, the focal nature of the thickening suggests adenomyosis. Note the absence of mass effect on the endometrial cavity. The linear area of low signal within the endometrial cavity (long arrow) represents menstrual blood. Bl = bladder; R = rectum.

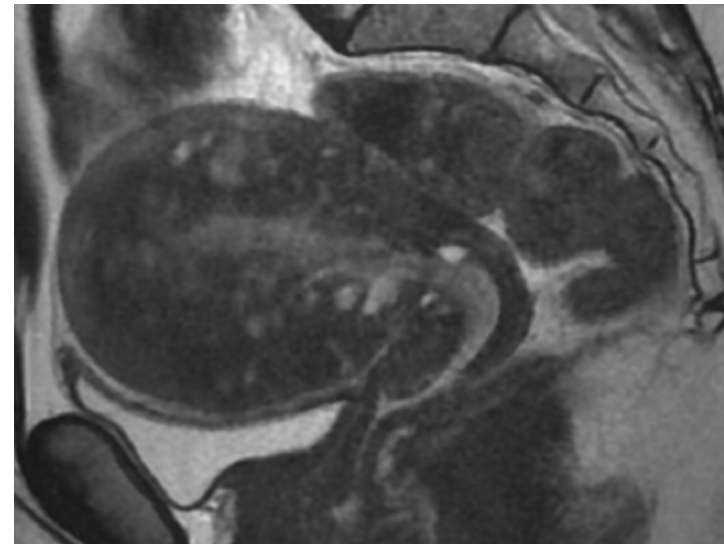
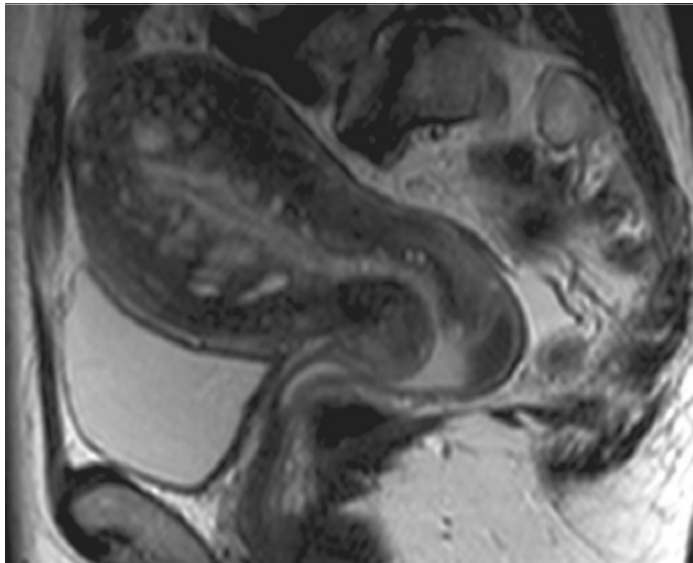
• Levy G et al. An update on adenomyosis. Diagn Interv Imaging. 2013 Jan;94(1):3-25.

• Shwayder J et al. Imaging for uterine myomas and adenomyosis. J Minim Invasive Gynecol. 2013 Dec 4. pii: S1553-4650(13)01378-2.



Diagnosi

- RMN
 - ❖ Utero ingrandito in modo asimmetrico con contorni regolari, senza miomi
 - ❖ Ispessimento zona giunzionale $\geq 12\text{mm}$ (incertezza 8-12mm) con bassa intensità di segnale alle immagini T2 dipendenti
 - ❖ Scarsa definizione dei margini zona giunzionale
 - ❖ Rapporto spessore massimo zona giunzionale / spessore totale miometrio $> 40\text{-}50\%$
 - ❖ Foci multipli di alta intensità di segnale all'interno del miometrio alle sequenze T2 (espressione di dilatazione cistica dei dotti ghiandolari o aree emorragiche)





Diagnosi

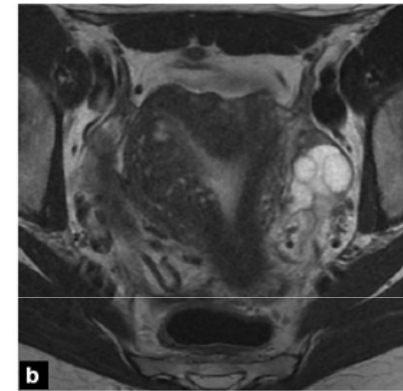
- RMN

- ❖ Adenomioma: nodulo miometriale ellissoidale o ovoidale a basso segnale alle immagini T2, a margini sfumati, non capsulato e disomogeneo per presenza di foci iperintensi alle immagini T2 dipendenti.



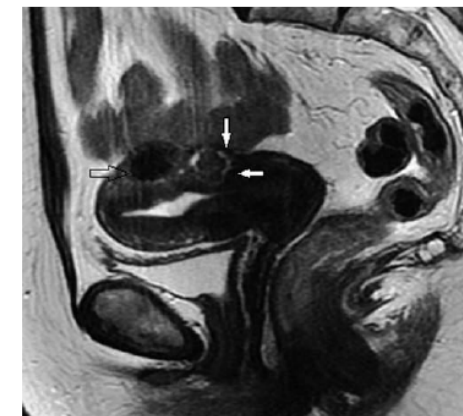
Ispessimento asimmetrico della zona di giunzione posteriore, a margini sfumati, di aspetto ellittico e con foci iperintensi nel contesto.

Da Valentini AL et al, Radiol med 2011



DD con tumore adenomatoide (neoplasia mesoteliale benigna) :
massa ipointensa in T2 a margini ben definiti e con foci iperintensi
periferici e non diffusi

Fig. 14 Tumore adenomatoide. Risonanza magnetica. La scansione sagittale FSE T2 pesata documenta una lesione ipointensa nel contesto della parete posteriore dell'utero, con effetto massa, a margini netti e con foci iperintensi distribuiti perifericamente (freccette bianche piccole), riferibile a tumore adenomatoide; anteriormente (freccia vuota) un fibroma a parziale sviluppo sottosieroso.



• Levy G et al. An update on adenomyosis. Diagn Interv Imaging. 2013 Jan;94(1):3-25.

• Shwayder J et al. Imaging for uterine myomas and adenomyosis. J Minim Invasive Gynecol. 2013 Dec 4. pii: S1553-4650(13)01378-2.



Diagnosi

- RMN

- ❖ Cisti adenomiosica: area nodulare in sede miometriale a margini sfumati e con ampio nucleo centrale ad alta intensità nelle sequenze T1 dipendenti (cisti emorragica)

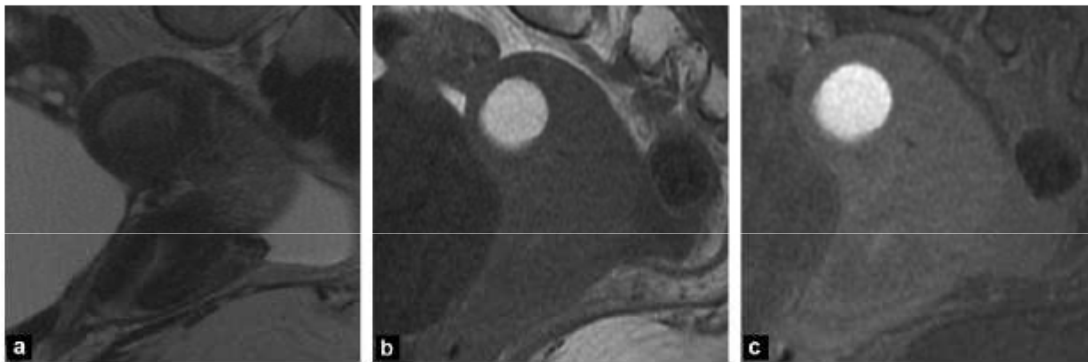
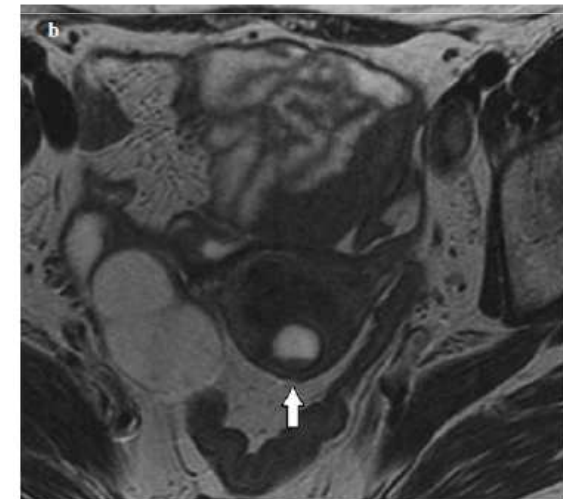


Figure 22. Haemorrhagic cystic adenomyoma on magnetic resonance imaging: peripheral halo of low T2 signal intensity and central haemorrhagic fluid contents exhibiting high signal intensity on T1-weighted images that persist with fat-saturation: a: sagittal T2-weighted view; b: sagittal T1-weighted view; c: sagittal T1-weighted Fat-Sat view.

Cisti adenomiosica nella parete miometriale postero-fundica.
Visibile il sedimento declive

Da Valentini AL et al, Radiol med 2011





Diagnosi

Accuratezza diagnostica ETV – RMN

	ETV	RMN
Sensibilità	65-81% ^(°) ; 82.5% ^(*) 72% ^(“)	88-93% ^(°) 77% ^(“)
Specificità	65-100% ^(°) ; 84.6% ^(*) 81% ^(“)	67-91% ^(°) 89% ^(“)

^(°) Bazot M, Cortez A, Darai E, et al. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. Hum Reprod. 2001;16:2427–2433.

^(*) Meredith S, Sanchez-Ramos L, Kaunitz A. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography. Am J Obstet Gynecol. 2009;201:107.e1–107.e6.

^(“) Champaneria R et al. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010 Nov;89(11):1347-84.



Diagnosi

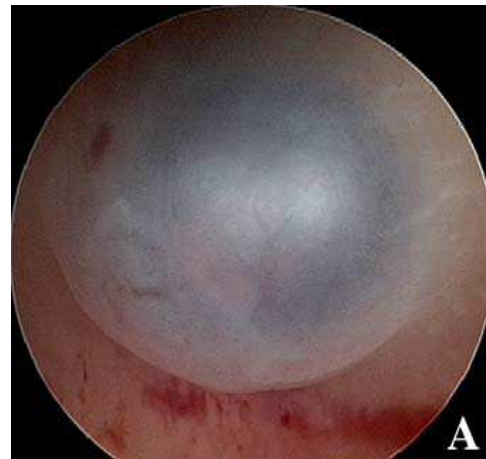
➤ HSC

➤ può essere suggestiva di adenomiosi

- endometrio irregolare con soluzioni di continuo superficiali
- lesioni emorragiche cistiche
- pattern a fragola
- miometrio subendoteliale irregolare (a spirale, fibrotico)
- endometriomi intramurali



➤ biopsia mirata



Molinas CR, Campo R. Office hysteroscopy and adenomyosis.
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2006 Aug;20(4):557-67.



Adenomioidi e infertilità

Premesse:

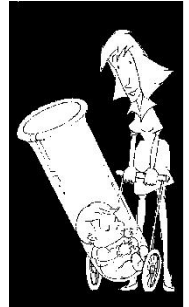
- attività peristaltica dell'utero origina dalla zona giunzionale (Birnholz 1984)
- peristalsi uterina è direzionata in modo diverso a seconda della fase del ciclo mestruale
- invasione del trofoblasto riguarda l'endometrio e si prolunga fino alla zona giunzionale, non interessando il miometrio più esterno

Reproductive BioMedicine Online (2012) 24, 35–46

REVIEW

Adenomyosis and infertility

Sebastiano Campo ^a, Vincenzo Campo ^{a,*}, Giuseppe Benagiano ^b





Adenomiosi e infertilità

Reproductive BioMedicine Online (2012) 24, 35–46

REVIEW

Adenomyosis and infertility

Sebastiano Campo ^a, Vincenzo Campo ^{a,*}, Giuseppe Benagiano ^b

Premesse:

- attività peristaltica dell'utero origina dalla zona giunzionale (Birnholtz 1984)
- peristalsi uterina è direzionata in modo diverso a seconda della fase del ciclo mestruale
- invasione del trofoblasto riguarda l'endometrio e si prolunga fino alla zona giunzionale, non interessando il miometrio più esterno

Si stanno accumulando evidenze sul rapporto adenomiosi - difetti funzionali endometrio eutopico e zona giunzionale come causa di infertilità :

-Disregolazione genica

-Alterata attività peristaltica uterina (alterazione zona giunzionale?, perdita fibre nervose?, alterazione fibre miometriali per ipertrofia?)

-Alterata funzionalità e recettività endometriale

-Fattori che riducono impianto: ↓ espressione gene HOXA10, ↓ concentrazione LIF nell'endometrio durante la fase secretiva, overespressione radicali liberi intrauterini

-Alterata decidualizzazione per ↑ produzione IL-6 e overespressione aromatasi P450

↑ zona giunzionale → ↑ fallimento FIVET (Maubon et al, 2010; Piver 2005)

Table 1 Implantation factors with altered concentrations in adenomyosis-associated infertility.

Publications	Factors affected	Effect
Goteri et al. (2009)	Hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α)	Increased
Yang et al. (2006)	Interleukin-6	Increased
Ulukus et al. (2006)	Interleukin-8 receptor CXCR1–CXCR2	Increased
Wang et al. (2009)	Interleukin-10	Increased
Li et al. (2006), Tokyol et al. (2009)	Matrix metalloproteinases (MMP2 and MMP9)	Increased
Li et al. (2006), Goteri et al. (2009)	Vascular endothelial growth factor	Increased
Li et al. (2006)	Microvessel density (MVD)	Increased
Yen et al. (2006), Xiao et al. (2010)	Leukaemia inhibitory factor (LIF)	Decreased
Yen et al. (2006)	Interleukin-11	Decreased
Yen et al. (2006)	LIF-receptor α	Decreased
Fischer et al. (2011)	HOXA10	Decreased
Wicherek (2009)	RCAS1	Decreased
Lessey et al. (2006)	Cytochrome P450	Increased
Ota et al. (1999)	Nitrogen oxide synthase, xanthine oxidase, superoxide dismutase	Increased
Igarashi et al. (2002)	Catalase	Increased



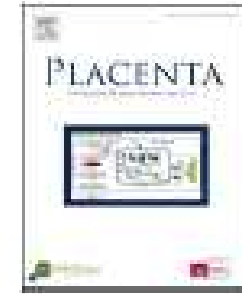
Defective myometrial spiral artery remodelling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis

I. Brosens^{a,*}, R. Pijnenborg^b, G. Benagiano^c

^a Leuven Institute for Fertility and Embryology, Leuven, Belgium

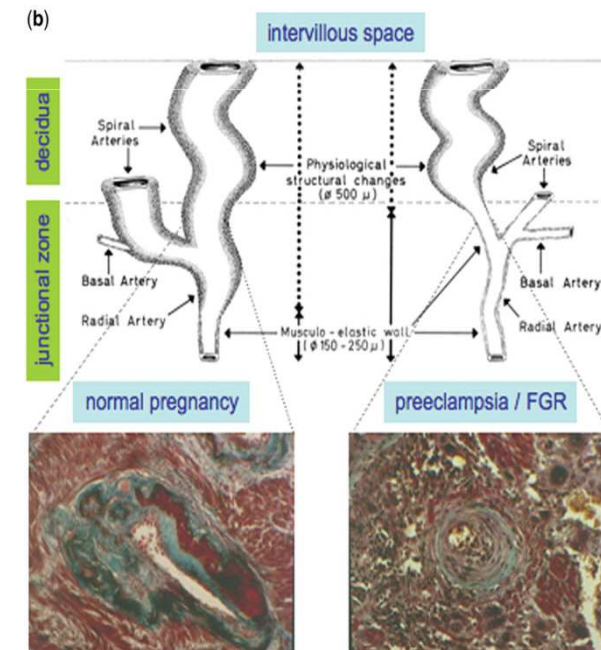
^b Department of Development and Regeneration, University Hospital Leuven, Leuven, Belgium

^c Department of Gynecology, Obstetrics and Urology, Sapienza, University of Rome, Rome, Italy



Recenti dati epidemiologici dalla letteratura hanno suggerito che Endometriosi e Adenomiosi sono associate con eventi ostetrici avversi

- Aborto spontaneo: Pz con adenomiosi avevano ↓ outcome FIVET (Youm et al. 2011)
- Parto pretermine: Pz con adenomiosi avevano ↑ PP e PPROM
- Pre-eclampsia: 3 studi su rapporto con endometriosi: 2 no evidenze, 1 considera FdR



Valutazione ZG pre-concezionale può essere utile per identificare donne a rischio!



Defective myometrial spiral artery remodelling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis

I. Brosens^{a,*}, R. Pijnenborg^b, G. Benagiano^c

^a Leuven Institute for Fertility and Embryology, Leuven, Belgium

^b Department of Development and Regeneration, University Hospital Leuven, Leuven, Belgium

^c Department of Gynecology, Obstetrics and Urology, Sapienza, University of Rome, Rome, Italy



Recenti dati epidemiologici dalla letteratura hanno suggerito che Endometriosi e Adenomiosi sono associate con eventi ostetrici avversi

- Aborto spontaneo: Pz con adenomiosi avevano ↓ outcome FIVET (Youm et al. 2011)
- Parto pretermine: Pz con adenomiosi avevano ↑ PP e PPROM
- Pre-eclampsia: 3 studi su rapporto con endometriosi: 2 no evidenze, 1 considera FdR

Zona giunzionale (ZG) gioca un ruolo critico nella placentazione: rimodellamento arterie spirali uterine

RMN ha dimostrato aumento ZG in pz con endometriosi
In adenomiosi ZG caratterizzata da ↓ densità cellulare, iperplasia e ipertrofia!

Parziale o assente rimodellamento delle arterie spirali è associata con eventi ostetrici avversi (aborti, PP, IUGR, pre-eclampsia).

Cause: ↓ recettori per E e P, invasione difettosa del trofoblasto secondaria all'assenza di cellule NK nella ZG ispessita → ↑ R vascolari



Valutazione ZG pre-concezionale può essere utile per identificare donne a rischio!



Spontaneous uterine rupture in a primigravid woman in the early third trimester attributed to adenomyosis: A case report and review of the literature

Marinos Nikolaou^{1*}, Helen P. Kourea^{2*}, Kostas Antonopoulos¹, Katerina Geronatsiou², George Adonakis¹ and George Decavalas¹

Departments of ¹Obstetrics and Gynecology and ²Pathology, Medical School, University of Patras, Patras, Greece

33 aa

28 sg

PARA 0000

APP: dolore addominale acuto con segni di shock emorragico
TC emergente → emoperitoneo massivo e rottura fondo uterino

El adenomiosi; no tessuto cicatriziale o fibrotico nel miometrio,
no placentazione anormale



Figure 2 On the left posterior fundus of the uterus a 4.5 × 4-cm transmural complete rupture was observed.

In letteratura: 11 casi di rottura d'utero in gravide con adenomiosi



Trasformazione maligna

ONCOLOGY REPORTS 29: 861-867, 2013

Pathogenesis and malignant transformation of adenomyosis (Review)

NATSUKI KOIKE, TAIHEI TSUNEMI, CHIHARU UEKURI, JURIA AKASAKA, FUMINORI ITO, AIKO SHIGEMITSU and HIROSHI KOBAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University, Kashihara, Nara 634-8522, Japan

- › Evento raro → 44 casi in letteratura
- › Esistono case reports
(evidenze di A. pre-esistente, k non presente nell'endometrio eutopico e non secondarismo, evidenza transizione strutture ghiandolari benigne → maligne)
- › 1° caso: 1897

- › Spt donne menopausa
- › Clinica: metrorragia, prurito vulvare, febbre, perdita di peso

- › In alcuni casi è stata dimostrata transizione endometrio adenomiosi → premaligno (non invasivo) → carcinoma invasivo (per probabile accumulo alterazioni genetiche ed epigenetiche DA DIMOSTRARE!)
con pathway simile a carcinogenesi K endometrio tipo I estrogeno-dipendente
- › Non individuate le molecole che danno il via alla trasformazione maligna

- › Trasformazione maligna dell'adenomiosi positiva per: Recettore E e P, COX2, CA125 nelle forme iniziali,
Poi, nelle forme avanzate, perdono positività per Recettore E e P

- › K spt di tipo endometrioidi

- › Ohta et al 2008: caso di adenocarcinoma a cell chiare da adenomiosi, con overespressione di p53

Adenomiosi ha caratteristiche di malignità:

- crescita aumentata
- angiogenesi
- invasività



Terapia

- **ISTERECTOMIA TOTALE**

(per donne che hanno completato ciclo riproduttivo, se trattamento conservativo non attuabile)

- **Metodi conservativi → (pz desiderose di prole, pz a rischio per chirurgia)**

- **Trattamenti medici possono temporaneamente indurre la regressione dei sintomi (*ritornano entro 6 mesi dalla fine della terapia*) :**

- IUD a rilascio di progesterone (Mirena)

- danazolo

- agonisti del GnRH

- inibitori aromatasi

- terapia E/P



Terapia

→ IUD a rilascio di progesterone (Mirena)

20 μ g levonorgestrel/die

Decidualizzazione e atrofia endometrio → ↓ menorragia

Downregulation recettori E, ↓ produzione Prostaglandine → ↓ aree adenomiosi e attività e migliora contrattilità uterina → ↓ dismenorrea, dimensioni utero



Terapia

→ IUD a rilascio di progesterone (Mirena)

20 µg levonorgestrel/die

Decidualizzazione e atrofia endometrio → ↓ menorragia

Downregulation recettori E, ↓ produzione Prostaglandine → ↓ aree adenomiosi e attività e migliora contrattilità uterina → ↓ dismenorrea, dimensioni utero

→ IUD a rilascio di danazolo

300-400mg danazolo (androgeno con proprietà progestiniche): inibisce enzimi ovarici che producono E e secrezione gonadotropine ipofisarie

Due studi hanno evidenziato ↓ menorragia e dismenorrea



Terapia

→ IUD a rilascio di progesterone (Mirena)

20 µg levonorgestrel/die

Decidualizzazione e atrofia endometrio → ↓ menorragia

Downregulation recettori E, ↓ produzione Prostaglandine → ↓ aree adenomiosi e attività e migliora contrattilità uterina → ↓ dismenorrea, dimensioni utero

→ IUD a rilascio di danazolo

300-400mg danazolo (androgeno con proprietà progestiniche): inibisce enzimi ovarici che producono E e secrezione gonadotropine ipofisarie

Due studi hanno evidenziato ↓ menorragia e dismenorrea

→ agonisti del GnRH im o sc

Downregulation attività GnRH dopo legame con Recettore ipofisario del GnRH → stato menopausale

↓ espressione aromatasi

↓ E, atrofia noduli adenomiosi → ↓ menorragia, dimensioni utero

Può servire come trattamento pre/post-operatorio, generalmente per 3-6 (effetti avversi: vampate, osteoporosi)!



Terapia

→ IUD a rilascio di progesterone (Mirena)

20 µg levonorgestrel/die

Decidualizzazione e atrofia endometrio → ↓ menorragia

Downregulation recettori E, ↓ produzione Prostaglandine → ↓ aree adenomiosi e attività e migliora contrattilità uterina → ↓ dismenorrea, dimensioni utero

→ IUD a rilascio di danazolo

300-400mg danazolo (androgeno con proprietà progestiniche): inibisce enzimi ovarici che producono E e secrezione gonadotropine ipofisarie

Due studi hanno evidenziato ↓ menorragia e dismenorrea

→ agonisti del GnRH im o sc

Downregulation attività GnRH dopo legame con Recettore ipofisario del GnRH → stato menopausale

↓ espressione aromatasi

↓ E, atrofia noduli adenomiosi → ↓ menorragia, dimensioni utero

Può servire come trattamento pre/post-operatorio, generalmente per 3-6 (effetti avversi: vampate, osteoporosi)!

→ inibitori aromatasi

Endometrio eutopico ed ectopico di pz con endometriosi o adenomiosi esprimono aromatasi P450 (conversione androgeni → estrogeni)

↓ E, atrofia noduli adenomiosi → ↓ menorragia, dimensioni utero



Terapia

→ IUD a rilascio di progesterone (Mirena)

20 µg levonorgestrel/die

Decidualizzazione e atrofia endometrio → ↓ menorragia

Downregulation recettori E, ↓ produzione Prostaglandine → ↓ aree adenomiosi e attività e migliora contrattilità uterina → ↓ dismenorrea, dimensioni utero

→ IUD a rilascio di danazolo

300-400mg danazolo (androgeno con proprietà progestiniche): inibisce enzimi ovarici che producono E e secrezione gonadotropine ipofisarie

Due studi hanno evidenziato ↓ menorragia e dismenorrea

→ agonisti del GnRH im o sc

Downregulation attività GnRH dopo legame con Recettore ipofisario del GnRH → stato menopausale

↓ espressione aromatasi

↓ E, atrofia noduli adenomiosi → ↓ menorragia, dimensioni utero

Può servire come trattamento pre/post-operatorio, generalmente per 3-6 (effetti avversi: vampate, osteoporosi)!

→ inibitori aromatasi

Endometrio eutopico ed ectopico di pz con endometriosi o adenomiosi esprimono aromatasi P450 (conversione androgeni → estrogeni)

↓ E, atrofia noduli adenomiosi → ↓ menorragia, dimensioni utero

→ terapia E/P (pareri discordanti sull'efficacia)

No studi dirimenti.

Alcune pz traggono beneficio in termini di dismenorrea e menorragia

Alcuni reports hanno evidenziato stimolazione foci adenomiosi!



Terapia

- **Trattamenti chirurgici conservativi:**

Attenta valutazione pre-operatoria (localizzazione ed estensione malattia, coesistenza altre patologie)
→ Management chirurgico ottimale!

- **ablazione e resezione endometriale**

Asportazione adenomiomi sottomucosi o adenomiosi sottomucosa superficiale diffusa e sintomatica (non oltre 2.5cm penetrazione dell'endometrio)

- **asportazione adenomioma ± agonisti GnRH pre e post-operatorio**

Difficile distinguere margini e suturare
Lesioni possono essere molto vascolarizzate
Esistono casi pubblicati di gravidanze post-chirurgia e GnRH (pochi dati e con piccole resezioni)
Rischi ostetrici successivi: aborti, rottura d'utero



Terapia

- **Trattamenti chirurgici conservativi:**

Attenta valutazione pre-operatoria (localizzazione ed estensione malattia, coesistenza altre patologie)
→ Management chirurgico ottimale!

- **ablazione e resezione endometriale**

Asportazione adenomiomi sottomucosi o adenomiosi sottomucosa superficiale diffusa e sintomatica (non oltre 2.5cm penetrazione dell'endometrio)

- **asportazione adenomioma ± agonisti GnRH pre e post-operatorio**

Difficile distinguere margini e suturare
Lesioni possono essere molto vascolarizzate
Esistono casi pubblicati di gravidanze post-chirurgia e GnRH (pochi dati e con piccole resezioni)
Rischi ostetrici successivi: aborti, rottura d'utero

- **embolizzazione arterie uterine**

Pochi dati
Il più grande studio: Kim e al 2007 → 57% pz con ↓ metrorragia

- **elettrocoagulazione miometrio** (no se desiderio di concepimento)

- **ultrasuoni focalizzati sotto guida RMN**

Incremento localizzato temperatura → denaturazione Pr → morte cellulare e necrosi coagulativa
Uso in malattia localizzata
Solo case reports, con follow-up a 6 mesi



Adenomiosi e infertilità

Reproductive BioMedicine Online (2012) 24, 35–46

REVIEW

Adenomyosis and infertility

Sebastiano Campo ^a, Vincenzo Campo ^{a,*}, Giuseppe Benagiano ^b

Terapie disponibili _ In letteratura dati su :

- **Agonisti GnRH pre/post chirurgia:**

- ✓ 1° report Huang et al 1998 Taiwan: gravidanza a termine dopo chir + 6 mesi GnRH
- ✓ 1999 Ozaki et al, Giappone: 6mesi GnRH + chir (adenomioma) +3 mesi danazolo
- ✓ 2000 Lin et al, Cina: 4 donne infertili: 6 mesi GnRH pre o post+ chir. Concepimento entro 4 mesi da fine tp GnRH

- **IUD a rilascio di danazolo:**

- ✓ 2000 Igarashi, Giappone: 3 su 4 hanno concepito dopo la rimozione

- **Embolizzazione arterie uterine:**

- ✓ 2005 Kim et al: 94 pz trattate per fibromi o adenomiosi.
5 gravidanze su 6 desiderose di prole.
1 caso di PPRM con PP e feto IUGR (alterata placentazione?)

- **Ultrasuoni focalizzati sotto guida RMN:**

- ✓ 2006 Rabinovici: unico caso di trattamento infertilità da adenomiosi a buon fine.
(adenomioma)