

QUALITÀ DI VITA NELLE PAZIENTI CON ENDOMETRIOSI: RECENT TRENDS

Loredana Geremia; Rosaria Ippolito; Giada Belluomo; Maria Cariola;
Salvatore Giovanni Vitale; Antonio Cianci

Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia e Scienze Radiologiche, Sezione di Ginecologia e Ostetricia, Università degli studi di Catania, Italia

Indirizzo per corrispondenza: Dott.ssa Loredana Geremia

Dipartimento di Scienze Ginecologico-Ostetriche e Scienze Urologiche dell'università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Via Trieste 62, 95010 Santa Venerina (CT) Italia

tel: +39 3402719556; fax: +39 0953781326; e-mail: arebil17@hotmail.it

ABSTRACT

Endometriosis is a benign disease that predominantly affects women during the reproductive years and it is one of the most common and expensive gynecological chronic diseases. It is associated with a rich variety of symptoms including the main are chronic pelvic pain, dyspareunia, dysmenorrhea and infertility. The studies that we evaluated, show how the symptoms of endometriosis have a negative impact on psycho-social parameters resulting in a significant reduction of Health-Related Quality of Life (HRQoL), measured using different scales. The results of the studies show that the sexuality of these women is severely compromised and that the working life is sacrificed because of a pain that often becomes disabling. In this context, it is necessary a multidisciplinary approach that takes into account the mutual and constant interaction between organic factors, psychological and social. The aim of this review is to evaluate the impact of endometriosis on health status, on psychosocial parameters and, consequently, on the quality of life, based on data currently in the international scientific literature.

Key words: *Endometriosis; Chronic pelvic pain; Quality of life; Quality of life questionnaire*

RIASSUNTO

L'endometriosi è una malattia benigna che colpisce prevalentemente le donne durante gli anni riproduttivi ed è una delle patologie croniche ginecologiche più comuni e costose. Essa si associa ad una ricca varietà di sintomi tra cui i principali sono dolore pelvico cronico, dispareunia, dismenorrea ed ipofertilità. Gli studi da noi attenzionati dimostrano come i sintomi dell'endometriosi abbiano un impatto negativo sui parametri psico-sociali portando ad una significativa riduzione della qualità di vita, in rapporto allo stato di salute (HRQoL), misurata con diverse scale di valutazione. Dai risultati degli studi si evince che la sessualità di queste donne risulta fortemente compromessa e che la vita lavorativa viene sacrificata a causa di un dolore che diventa spesso invalidante. In quest'ottica, si rende necessario un approccio multidisciplinare che tenga conto dell'interazione reciproca e costante tra fattori organici, psicologici e sociali. Scopo di questa review è quello di valutare l'impatto dell'endometriosi sullo stato di salute, sui parametri psicosociali e, conseguentemente, sulla qualità di vita, basandosi sui dati attualmente presenti nella letteratura scientifica internazionale.

Parole chiave: *Endometriosi; Dolore pelvico cronico; Qualità di vita; Questionario di qualità di vita*

INTRODUZIONE

L'endometriosi è una delle patologie croniche ginecologiche più comuni. Anche se è difficile stabilire la prevalenza, essa può raggiungere il 10%. Colpisce generalmente donne in età riproduttiva, cioè dall'inizio della mestruazione alla menopausa, e di solito regredisce dopo la menopausa. I sintomi tipicamente associati all'endometriosi, dolore pel-

vico cronico, mestruazioni dolorose (dismenorrea), dolore alla defecazione, dolore durante il rapporto sessuale (dispareunia) e infertilità, possono avere un impatto negativo sui parametri psico-sociali e portare ad una significativa riduzione della qualità della vita legata alla salute (HRQoL). L'HRQoL è un concetto multi-dimensionale, dinamico, che comprende aspetti fisici, psicologici e sociali associati a una malattia o al suo trattamento (1).

Eziopatogenesi

L'endometriosi è una patologia benigna definita come una lesione distrofica locale indotta dalla presenza e dall'evoluzione di inclusioni endometriali ectopiche attive. Ci sono due tipi di endometriosi: l'endometriosi interna (adenomiosi e adenomiomatosi miometriale) ed l'endometriosi esterna: genitale (che si localizza sui genitali o sui legamenti pelvici) ed extragenitale (con localizzazione su intestino, polmone, pleura, reni, cicatrici chirurgiche, ecc) (2).

Il tessuto endometriale ectopico, come il normale endometrio, è caratterizzato da cellule endoteliali che esprimono recettori per estrogeni e progesterone e che presentano una risposta specifica verso fattori di crescita angiogenetici (3).

La risposta agli stimoli ormonali dell'ovulazione da parte di questo tessuto ectopico si traduce in un suo sfaldamento in sede anomala ed è responsabile del dolore e dell'infiammazione cronica, tipici della malattia. Il sanguinamento, in particolare, comporta un'irritazione dei tessuti circostanti, che dà luogo alla formazione di tessuto fibroso cicatriziale e di aderenze peritoneali (4). L'eziologia dell'endometriosi non è stata ancora del tutto chiarita, secondo alcuni autori emorragie mestruali prolungate o cicli abbreviati ne aumenterebbero il rischio, ma le attuali evidenze cliniche non sono sufficienti a dimostrare tale correlazione (5).

E' pienamente confermata invece la predisposizione genetica all'endometriosi. Recentemente sono stati individuati alcuni loci genetici sul cromosoma 10 responsabili di una maggiore suscettibilità verso la malattia (6).

Particolare attenzione è stata rivolta negli ultimi anni al ruolo potenziale di sostanze inquinanti, quali la diossina, nell'eziopatogenesi dell'endometriosi. Un recente studio dimostra come la combinazione di 17-beta-estradiolo con TCDD (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-diossina) può facilitare l'insorgenza di endometriosi e contribuire al suo sviluppo (7).

Tra le teorie più importanti che spiegano il meccanismo patogenetico dell'endometriosi va citata la teoria metastatica di Sampson (1927) che prevede l'impianto extrauterino di cellule endometriali, a causa di un reflusso tubarico di sangue mestruale. Secondo la teoria metaplastica, invece, elementi di epitelio celomatico allo stato embrionale conserverebbero la capacità di trasformarsi in tessuto endometriale, sotto la stimolazione ormonale di estrogeni (2).

Accanto alle teorie classiche, nell'ultimo decennio, si sono fatte strada nuove ipotesi patogenetiche, molte delle quali correlano l'endometriosi ad alterazioni del sistema immunitario.

Nelle donne affette da questa patologia sembra essere

presente un aumento delle capacità d'impianto delle cellule endometriali ed una alterata immunosorveglianza da parte dei tessuti "ospiti", sia di tipo umorale che cellulo-mediata.

Le cellule endometriali delle pazienti affette da endometriosi sembrano mettere in atto meccanismi simili a quelli che permettono la sopravvivenza delle cellule tumorali metastatiche. In queste pazienti è stata rilevata una riduzione dell'attività citotossica dei linfociti NK e dell'attività fagocitica dei macrofagi (8,9). Sono state rilevate inoltre numerose alterazioni nella secrezione e nella risposta ai fattori di crescita, quali il VEGF, ed agli induttori dell'apoptosi (10). Altre alterazioni significative individuate nel tessuto endometriale ectopico sono state: un deficit nell'espressione cellulare di E-caderine, simile a quello delle cellule metastatiche tumorali (11), un aumento significativo dell'espressione delle metalloproteinasi MMP-2 e MT1-MMP ed una riduzione dell'espressione dell'Inibitore Tissutale delle Metalloproteinasi-2 (TIMP-2); alterazioni che mostrano una maggiore capacità invasiva rispetto al tessuto endometriale delle donne sane (12).

Aspetti Clinici

L'endometriosi è uno dei più costosi problemi di salute pubblica a causa del gran numero di donne che colpisce e della significativa morbilità associata a questa malattia. I sintomi più frequenti dell'endometriosi sono la dismenorrea, la dispareunia profonda (DD), il dolore pelvico cronico (DPC) e l'infertilità (13).

A questi possono associarsi sintomi intestinali e/o delle vie urinarie, a seconda della localizzazione della malattia. L'endometriosi intestinale si riscontra dal 6% al 30% delle donne con endometriosi profonda infiltrante.

In una minoranza di casi è asintomatica, ma la stragrande maggioranza delle pazienti riporta dolori addominali, stitichezza, sensazione di pressione o dolore alla defecazione, sanguinamento, ostruzione intestinale. L'endometriosi delle vie urinarie invece è una condizione rara, colpisce circa l'1% delle pazienti con endometriosi. Il coinvolgimento della vescica è di solito associato a sintomi di irritazione delle vie urinarie, come disuria, ematuria, e ricorrenti infezioni del tratto urinario. Il coinvolgimento ureterale, viceversa, ha un quadro clinico molto aspecifico, ed i pazienti possono progredire silenziosamente verso l'insufficienza renale (14). Nelle donne con endometriosi sono presenti anche disturbi di tipo neuropsichiatrico, quali la cefalea, la depressione, l'ansia e i disturbi del sonno.

La depressione, in particolare, è molto frequente, specie in quelle pazienti con dolore pelvico cronico (DPC) (15). Il dolore pelvico cronico è sicuramente il fulcro centrale

della sintomatologia dell'endometriosi, che difatti rappresenta la causa ginecologica più comune di DPC (16).

Esso viene definito come un dolore percepito nei quadranti addominali inferiori, persistente per più di 6 mesi, continuo o intermittente, e che può giungere a livelli tali da diventare invalidante (17).

La forte associazione tra endometriosi e dolore pelvico è ampiamente dimostrata in letteratura ed è stato già pubblicato uno studio sul coinvolgimento dei nervi come fattore che contribuisce al dolore pelvico nell'endometriosi profonda infiltrante (DIE) (16,18). Altri studi hanno inoltre dimostrato come le donne con endometriosi presentino una maggiore sensibilità al dolore per l'istaurarsi di meccanismi di ipersensibilità centrale, riduzione della soglia del dolore e disturbi psicologici associati (19,20).

La dispareunia profonda è un altro aspetto importante della sintomatologia dell'endometriosi.

Prima che fosse inclusa nella nuova classificazione internazionale dei disturbi sessuali femminili ("Sexual Pain Disorders") la dispareunia era vista come un problema esclusivamente psicologico. Al contrario, oggi, si sa che ha solide basi biologiche e che la localizzazione del dolore e le sue caratteristiche sono i più forti predittori della sua organicità. La frequente localizzazione dell'endometriosi a livello dei legamenti utero sacrali può spiegare in parte l'origine della dispareunia. Tali legamenti infatti vengono messi in tensione durante la penetrazione profonda creando un'irritazione meccanica che stimola le terminazioni nervose nocicettive. Oltre ai fattori biologici, che comprendono cause ormonali, infiammatorie, muscolari, neurologiche, vascolari ecc., anche i fattori psicosessuali contribuiscono nel tempo al peggioramento del dolore coitale. Il desiderio, l'eccitazione mentale e genitale, e la capacità di orgasmo possono essere inibiti dal dolore provocato dall'endometriosi (21).

Qualità di vita

Il dolore pelvico persistente e gli altri sintomi associati all'endometriosi determinano gravi sofferenze fisiche e psichiche che compromettono severamente la possibilità di una normale vita lavorativa, affettiva e di relazione. Le sofferenze legate alla malattia sono inoltre aggravate dagli effetti collaterali dei trattamenti medici e chirurgici che spesso si rendono necessari (22). Solo recentemente l'attenzione da parte di diversi autori si è spostata sulla valutazione che la qualità di vita e la soddisfazione sessuale nelle donne con endometriosi e DPC risulta alterata (23).

Il disagio psichico, spesso sotto forma di stato depressivo, deriva per queste donne dall'impossibilità di comunicare pienamente la propria condizione ai familiari,

sul posto di lavoro e ai medici addirittura, per la paura di non essere credute o di subire una banalizzazione del loro problema (22). Il primo dramma che le donne con endometriosi devono affrontare è l'imbarazzo delle visite ginecologiche e urologiche, oltretutto molto frequenti e con diversi specialisti. Il senso di pudore in questo caso viene messo a dura prova, ma la cosa più traumatica per la paziente è lo scontro che si viene a creare con una realtà fatta di pregiudizi e poca conoscenza della patologia (24).

La malattia può alterare l'immagine corporea delle donne affette da endometriosi, frustrarne i bisogni, causare una perdita dell'autostima e aumentare l'intensità dei loro conflitti psichici; determinando sensi di colpa e isolamento sociale. La perdita dell'autostima sembrerebbe il fattore che maggiormente influenza l'insorgere della depressione in tali donne (25).

Presentandosi la malattia quasi esclusivamente in età giovanile, si ripercuote su tre aspetti importanti della qualità di vita: il lavoro, la sessualità e il desiderio di prole spesso insoddisfatto.

Scopo di questa review è quello di valutare l'impatto dell'endometriosi sullo stato di salute, sui parametri psicosociali e, conseguentemente, sulla qualità di vita, basandosi sui dati attualmente presenti nella letteratura scientifica internazionale.

Le pazienti con DPC soffrono di dolori di intensità diversa, e un punto importante da chiarire è se le pazienti con dolore più intenso hanno una maggiore alterazione della qualità della vita (26,27).

MATERIALI E METODI

E' stata effettuata una ricerca bibliografica su pubmed ricorrendo a parole chiave come: "Endometriosi", "Dolore pelvico cronico", "Qualità di vita" e "Questionario di qualità di vita".

Sono stati selezionati gli articoli più significativi, prediligendo i più recenti, al fine di valutare quanto il dolore pelvico cronico incida sulla qualità di vita e sulla sessualità delle donne con endometriosi.

RISULTATI

Tra tutti i lavori ne abbiamo esaminati trenta che focalizzavano l'attenzione su:

- Strumenti di valutazione della qualità di vita in donne con endometriosi
- Valutazione dell'influenza del DPC sulla qualità della vita
- Impatto dell'endometriosi sulla produttività lavorativa
- Impatto dell'endometriosi sulla sessualità

DISCUSSIONE

Per valutare l'effetto sulla qualità della vita, si utilizzano, di solito, scale generiche quali il Medical Outcome Study (nella forma breve di 36 articoli, il MOS-SF-36, o nelle altre forme derivate, come l'SF-12) (28) o l'EuroQol (29). In effetti non ci sono molte scale sulla qualità della vita specifiche per l'endometriosi. Nel 2002, Jones et al. eseguirono una review della letteratura sulla misurazione della qualità della vita nelle pazienti affette da patologie croniche ginecologiche, tra cui l'endometriosi (30).

In tutti gli articoli raccolti, c'erano solo due scale specifiche per l'endometriosi, pubblicate da Colwell et al. nel 1998 (31) e da Bodner et al. nel 1997 (32).

Jones et al. realizzeranno il loro strumento di valutazione della qualità della vita per le donne con endometriosi: il profilo di Salute per endometriosi 30 (EHP 30) e una versione breve più adatta alla pratica clinica: l' EHP 5 (33,34). Questo lavoro lungo e metodologicamente rigoroso ha prodotto uno strumento affidabile, riproducibile e standardizzato.

Un recente studio condotto in Brasile (nel 2011) da Carlos A. Souza e dai suoi collaboratori, un gruppo di ginecologi e neurologi, ha valutato la qualità della

vita attraverso lo strumento di qualità di vita [Organizzazione Mondiale della Sanità Qualità della Vita Assessment-Bref (WHOQOL-BREF)], in una versione adeguata tradotta e convalidata (35). Gli autori non si limitano a valutare l'influenza del DPC sulla qualità della vita ma indagano anche sulla possibilità che la diagnosi dell'endometriosi aggiunga di per sé un effetto negativo in termini di qualità di vita delle pazienti. Nello studio, dove sono state reclutate 66 donne, tra i 25 e i 48 anni, che lamentavano dolore pelvico, sono stati esaminati diversi parametri con gli strumenti più adeguati (36). L'intensità media del dolore degli ultimi tre giorni (media tra il riposo e l'attività) è stata misurata con la Visual Analogue Scale (VAS) (37). Il deficit cognitivo è stato escluso utilizzando il Mini Mental State Examination (MMSE) (38,39). L'ansia è stata valutata con The Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) (40).

Infine, la depressione è stata valutata con la Beck Depression Inventory (BDI) (41).

La stadiazione dell'endometriosi è stata effettuata in laparoscopia secondo la classificazione di The American Society for Reproductive Medicine (ASRM) (42).

Questa classificazione, che si applica in laparoscopia ed identifica 4 stadi della malattia, è stata elaborata soprattutto per l'infertilità. Essa non è correlata alla gravità della sintomatologia e sottoestima le lesioni profonde; tuttavia è al momento la più utilizzata. (Tab.I)

Dai risultati dello studio si evince che le pazienti con dolore pelvico cronico hanno una diminuzione della qualità della vita e, di conseguenza, ridotto adattamento sociale, con un aumento della morbilità psichiatrica (43,44), e alterazioni nella vita sessuale (23).

Gli autori dimostrano che l'intensità del dolore pelvico è inversamente correlato con l'alterazione della qualità della vita delle pazienti con DPC (punteggi più elevati di dolore pelvico sono stati associati alla diminuzione della qualità della vita nei due domini, psicologico e ambientale) (35). Come carattere distintivo, questo studio, ha avvalorato l'ipotesi che lo stato della qualità di vita non è alterato dall'endometriosi di per sé, poiché le pazienti con DPC con o senza endometriosi non hanno alcuna differenza nei risultati di qualità di vita e di vita sessuale (23). Si può ipotizzare dunque che la gestio-

Tabella I: stadiazione dell'endometriosi secondo The American Society for Reproductive Medicine (ASRM)

| Stadio | Grado di malattia | Descrizione |
|--------|-------------------|---|
| I | Minima | Pochi impianti superficiali |
| II | Lieve | Più impianti, leggermente più profondi |
| III | Moderata | Molti impianti profondi, piccoli endometriomi su una o entrambe le ovaie e alcune tenui aderenze |
| IV | Grave | Molti impianti profondi, endometriomi voluminosi su una o entrambe le ovaie e alcune aderenze strette, talvolta con il retto che aderisce alla faccia posteriore dell'utero |

ne del dolore pelvico delle pazienti con DPC, indipendentemente dal fattore causale, è l'approccio più vantaggioso per migliorarne la qualità di vita (35). Diversi studi valutano l'impatto dell'endometriosi sulla qualità di vita con specifico riferimento alla produttività lavorativa. Il più recente in particolare è uno studio multicentrico trasversale condotto nel 2011 in dieci Paesi (compresa l'Italia) su un totale di 1.418 donne. Lo studio mostra come l'endometriosi danneggi l'HRQoL e la produttività del lavoro. Ogni donna affetta perde in media 10,8 ore (DS 12,2) di lavoro settimanale, principalmente a causa della ridotta efficienza durante il lavoro. La perdita di produttività del lavoro tradotta in costi significa una perdita economica che va da 4 US \$ in Nigeria a 456 US \$ in Italia per donna/settimana. Lo studio mostra inoltre un ritardo diagnostico di 6,7 anni, soprattutto nell'ambito delle cure primarie, tra l'inizio dei sintomi e la diagnosi chirurgica di endometriosi (45).

Anche Jessica Fourquet e i suoi collaboratori, in uno studio del 2010, esaminano l'impatto che i sintomi endometriosi-correlati e / o coesistenti hanno sulla capacità delle pazienti, sia di partecipare alle normali attività di vita quotidiana sia di essere in grado di lavorare o di avere successo sul lavoro. Lo studio sfrutta i dati del Patient Reported Outcome (PRO) che descrivono l'esperienza delle pazienti endometriose di Puerto Rico, dove è attivo un programma di ricerca per endometriosi (ERP) dal 2001. I dati dell'indagine, condotta su 107 donne con endometriosi auto-riferita e chirurgicamente diagnosticata, hanno dimostrato che vivere con questa malattia può essere caratterizzato da limitazioni fisiche che distruggono la salute, il lavoro e la vita quotidiana. L'impatto dei sintomi sulla prestazione lavorativa è stato documentato in quattro dimensioni: I) la qualità del lavoro, II) la disabilità fisica, III) l'assenteismo, e IV) la crescita professionale. Dai risultati dello studio è emerso che per la maggior parte di queste pazienti i sintomi sono comparsi durante l'adolescenza (11-19 anni) e il ritardo medio di diagnosi in questi soggetti è stato di 8,9 anni (DS \pm 7,9). Questo studio conferma così la tendenza preoccupante che le pazienti con endometriosi sopportano i sintomi per anni senza una diagnosi.

Le pazienti hanno riferito che i sintomi endometriosi correlati e/o coesistenti interferivano comunemente con tutti gli aspetti della loro vita quotidiana. Le limitazioni fisiche disturbavano le proprie normali attività, come ad esempio i lavori domestici (n = 84, 79%), i rapporti sessuali (n = 76, 71%), il lavoro (n = 71, 66%), l'appetito (n = 58, il 54%), l'esercizio fisico

(n = 60, 56%), il sonno (n = 58, 54%), e le attività sociali (n = 51, 48%). Il 60% (n = 64) delle pazienti ha riportato una media mensile di 2,8 giornate lavorative mancanti (DS \pm 3,7), pari a 33,6 giorni all'anno, di cui 19,3 giorni (DS \pm 19,3) di lavoro a causa di terapie, interventi chirurgici, e convalescenza.

L'Analisi di regressione logistica dello studio mostra che i sintomi predicono significativamente l'impatto negativo sulle attività della vita quotidiana, le prestazioni di lavoro, e la vita sociale delle pazienti (tutti $p < 0,05$ o $0,01$). In particolare, dolori mestruali, dolore invalidante, dolori addominali e depressione sono stati identificati come fattori predittivi di scarso rendimento sul lavoro e a casa. Il dolore invalidante e la dispareunia prevedono invece deficit negli aspetti sociali e sessuali della vita. Infine, nausea e depressione sono risultate significativamente associate ai cambiamenti dell'appetito (46).

Un altro aspetto importante della qualità di vita riguarda l'impatto dell'endometriosi sulla sessualità. I risultati ottenuti dagli studi esaminati confermano in modo unanime che i sintomi dell'endometriosi e in particolare il DPC e la dispareunia profonda (DD) portano ad una significativa riduzione della soddisfazione sessuale (23), incidendo negativamente sul benessere generale e sulla qualità di vita (47). Uno studio italiano condotto da Ferrero e dai suoi collaboratori, nel 2005, dimostra che tra le donne con DD, quelle con endometriosi profonda e infiltrazione del legamento utero sacrale presentano la più grave compromissione della funzione sessuale. Gli autori hanno valutato 309 donne sottoposte a intervento chirurgico a causa di infertilità, dolore pelvico, o masse annessiali. Le pazienti sono state suddivise in tre gruppi: donne con endometriosi profonda e infiltrazione dei legamenti uterosacrali (gruppo U), donne con endometriosi senza lesioni ai legamenti uterosacrali (gruppo E), ed i controlli (gruppo C). Tutte sono state sottoposte ad un questionario sulla funzione sessuale. Dai risultati dello studio è emerso che la prevalenza di DD, fin dal primo rapporto sessuale, è significativamente più alta tra le donne affette da endometriosi rispetto ai controlli ($P = .029$). Le donne del gruppo con endometriosi profonda e infiltrazione dei legamenti utero sacrali, rispetto alle altre, presentano un punteggio del dolore più alto, un numero di rapporti sessuali a settimana ridotto, l'orgasmo meno soddisfacente, e si sentono meno rilassate e appagate dopo il sesso. Non si osserva invece nessuna differenza significativa nella scala del dolore e della frequenza coitale tra donne con lesioni monolaterale e bilaterale del legamento utero sacrale (48).

Gli stessi autori, in un altro studio condotto nel 2007, mostrano come la dispareunia profonda e la qualità della vita sessuale possano trarre un beneficio dal trattamento chirurgico e medico in combinazione. Questo studio osservazionale di coorte ha esaminato l'effetto della completa asportazione laparoscopica delle lesioni endometriotiche combinato con il trattamento post-operatorio con triptorelina. Un anno dopo aver completato il trattamento post-operatorio, il 45,9% delle pazienti non aveva più DD e il 34,7% segnalava un calo di intensità della DD. Nel 62,2% delle donne è stato riportato un aumento della frequenza dei rapporti sessuali e un miglioramento in diversi aspetti della vita sessuale (49).

CONCLUSIONI

In conclusione, possiamo affermare che i sintomi dell'endometriosi hanno un notevole impatto ne-

gativo sui parametri psico-sociali e portano a una significativa riduzione della qualità di vita; a farne maggiormente le spese sono il lavoro, le relazioni sociali e la sessualità. Risulta quindi fondamentale sottolineare l'importanza di una presa in carico della paziente a 360°, in un'ottica multidisciplinare che tenga conto dell'interazione reciproca e costante tra fattori organici, psicologici e sociali nella complessità della risposta sessuale e del sintomo doloroso. Gli sforzi per migliorare la gestione clinica delle pazienti con endometriosi, portando ad una diagnosi tempestiva e alla gestione efficace dei sintomi e delle complicanze, dovrebbero diventare una priorità della sanità odierna. Gli alti tassi di ricoveri ospedalieri, di interventi chirurgici, e l'incidenza di comorbidità rendono infatti l'endometriosi uno dei più costosi problemi di salute pubblica e tra le condizioni mediche più comunemente note nelle donne.

BIBLIOGRAFIA

1. Jones G, Jenkinson C, Taylor N, et al. Measuring quality of life in women with endometriosis: tests of data quality, score reliability, response rate and scaling assumptions of the Endometriosis Health Profile Questionnaire. *Hum Reprod* 2006 Oct;21(10):2686-93
2. Paşalega M, Mirea C, Vilcea ID, et al. Parietal abdominal endometriosis following. *Rom J Morphol Embryol* 2011, 52(1 Suppl):503-508
3. Iruela-Arispe ML, Rodriguez-Manzanique JC, Abu-Jawdeh G. Endometrial endothelial cells express estrogen and progesterone receptors and exhibit a tissue specific response to angiogenic growth factors. *Microcirculation*. 1999 Jun;6(2):127-40
4. Corwin EJ. Endometriosis: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Nurse Pract* 1997 Oct;22(10):35-8, 40-2, 45-6
5. Arumugam K, Lim JM. Menstrual characteristics associated with endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1997 Aug;104(8):948-50
6. Treloar SA, Wicks J, Nyholt DR, et al. Genomewide linkage study in 1,176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet* 2005 Sep;77(3):365-76
7. Yu J, Wang Y, Zhou WH, et al. Combination of estrogen and dioxin is involved in the pathogenesis of endometriosis by promoting chemokine secretion and invasion of endometrial stromal cells. *Hum Reprod* 2008 Jul;23(7):1614-26
8. Somigliana E, Candiani M, Vignali M, et al. Impaired natural killer cell activity in endometriosis?—A technical challenge for validation. *Fertil Steril* 2001 Aug;76(2):422-3
9. Maeda N, Izumiya C, Yamamoto Y, et al. Increased killer inhibitory receptor KIR2DL1 expression among natural killer cells in women with pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 2002 Feb;77(2):297-302
10. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001 Jan;75(1):1-10
11. Gaetje R, Kotzian S, Herrmann G, et al. Nonmalignant epithelial cells, potentially invasive in human endometriosis, lack the tumor suppressor molecule E-cadherin. *Am J Pathol* 1997Feb;150(2):461-7
12. Chung HW, Lee JY, Moon HS, et al. Matrix metalloproteinase-2, membranous type 1 matrix metalloproteinase, and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in ectopic and eutopic endometrium. *Fertil Steril* 2002 Oct;78(4):787-95

13. Murphy AA. *Clinical aspects of endometriosis*. *Ann N Y Acad Sci* 2002 Mar;955:1-10; discussion 34-6, 396-406
14. Bellelis P, Dias JA Jr, Podgaec S, et al. *Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis – a case series*. *Rev Assoc Med Bras* 2010 Jul-Aug;56(4):467-71
15. Lorençatto C, Petta CA, Navarro MJ, et al. *Depression in women with endometriosis with and without chronic pelvic pain*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(1):88-92
16. Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. *The pains of endometriosis*. *Science* 2005 Jun 10;308(5728):1587-9
17. Graziottin A. *Perception of chronic pelvic pain in women: predictors and clinical implications*. *Urologia* 2008 April-June;75(1):67-72
18. Moen MH, Stokstad T. *A long-term follow-up study of women with asymptomatic endometriosis diagnosed incidentally at sterilization*. *Fertil Steril* 2002;78:773–776
19. Audebert A. *Women with endometriosis: are they different from others?*. *Gynecol Obstet Fertil* 2005 Apr;33(4):239-46
20. Bajaj P, Bajaj P, Madsen H, et al. *Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study*. *J Pain* 2003 Sep;4(7):372-80
21. Graziottin A. *Etiology and diagnosis of coital pain*. *J Endocrinol Invest* 2003;26(3):115-21
22. Denny E. *Women's experience of endometriosis*. *J Adv Nurs* 2004 Jun;46(6):641-8
23. Tripoli TM, Sato H, Sartori MG, et al. *Evaluation of Quality of Life and Sexual Satisfaction in Women Suffering from Chronic Pelvic Pain With or Without Endometriosis*. *The Journal of Sexual Medicine* 2011;8:497–503
24. Cox H, Henderson L, Andersen N, et al. *Focus group study of endometriosis: struggle, loss and the medical merry-go-round*. *Int J Nurs Pract* 2003 Feb; 9 (1) :2-9
25. Choi SY, Jun EM. *Influencing factors of depression in women with endometriosis*. *Taehan Kanho Hakhoe Chi* 2005 Aug;35(5):879-87
26. Laursen BS, Bajaj P, Olesen AS, et al. *Health related quality of life and quantitative pain measurement in females with chronic non-malignant pain*. *Eur J Pain* 2005;9:267–275
27. Romao AP, Gorayeb R, Romao GS, et al. *High levels of anxiety and depression have a negative effect on quality of life of women with chronic pelvic pain*. *Int J Clin Pract* 2009;63:707–711
28. Ware JE, Sherbourne CD. *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection*. *Med Care* 1992 ; 30 : 473-483
29. Brooks R. *EuroQol: the current state of play*. *Health Policy* 1996 ; 37 : 53-72
30. Jones GL, Kennedy SH, Jenkinson C. *Health-related quality of life measurement in women with common benign gynecologic conditions: a systematic review*. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Aug;187(2):501-11
31. Colwell HH, Mathias SD, Pasta DJ, et al. *A health-related quality-of-life instrument for symptomatic patients with endometriosis: a validation study*. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Jul;179(1):47-55
32. Bodner CH, Garratt AM, Ratcliffe J, et al. *Measuring health-related quality of life outcomes in women with endometriosis--results of the Gynaecology Audit Project in Scotland*. *Health Bull (Edinb)* 1997 Mar;55(2):109-17
33. Jones G, Kennedy S, Barnard A, et al. *Development of an endometriosis quality-of-life instrument: The Endometriosis Health Profile-30*. *Obstet Gynecol* 2001 Aug;98(2):258-64
34. Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. *Development of the Short Form Endometriosis Health Profile Questionnaire: the EHP-5*. *Qual Life Res* 2004 Apr;13(3):695-704
35. Fleck MP, Louzada S, Xavier M, et al. *Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref*. *Rev Saude Publica* 2000;34:178–183
36. Souza AC, Oliveira L, Scheffel C, et al. *Quality of life associated to chronic pelvic pain is independent of endometriosis diagnosis-a cross-sectional survey*. *Health Qual Life Outcomes* 2011 Jun 10;9:41
37. Peveler R, Edwards J, Daddow J, et al. *Psychosocial factors and chronic pelvic pain: a comparison of women with endometriosis and with unexplained pain*. *J Psychosom Res* 1996;40:305–315
38. Chaves ML, Izquierdo I. *Differential diagnosis between dementia and depression: a study of efficiency increment*. *Acta Neurol Scand* 1992;85:378–382
39. Kochhann R, Cerveira MO, Godinho C, et al. *Evaluation of Mini-Mental State Examination scores according to different age and education strata, and sex, in a large Brazilian healthy sample*. *Dementia & Neuropsychologia* 2009 June;3(2):88-93
40. Gencoz F, Gencoz T, Soykan A. *Psychometric properties of the Hamilton Depression Rating Scale and other physician-rated psychiatric scales for the assessment of depression in ESRD patients undergoing hemodialysis in Turkey*. *Psychol Health Med* 2007;12:450–459
41. Beck AT. *A systematic investigation of depression*. *Compr Psychiatry* 1961;2:163–170
42. *Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996*. *Fertil Steril* 1997;67:817–821
43. Jones GL, Kennedy SH, Jenkinson C. *Health-related quality of life measurement in women with common benign gynecologic condi-*

- tions: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:501–511
44. Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, et al. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994;62:696–700
45. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 2011 Aug;96(2):366-373
46. Fourquet J, Gao X, Zavala D, et al. Patients' report on how endometriosis affects health, work, and daily life. *Fertil Steril* 2010 May 1;93(7):2424-8
47. Denny E, Mann CH. Endometriosis-associated dyspareunia: the impact on women's lives. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2007 Jul;33(3):189-93
48. Ferrero S, Esposito F, Abbamonte LH, et al. Quality of sex life in women with endometriosis and deep dyspareunia. *Fertil Steril* 2005 Mar;83(3):573-9
49. Ferrero S, Abbamonte LH, Parisi M, et al. Dyspareunia and quality of sex life after laparoscopic excision of endometriosis and post-operative administration of triptorelin. *Fertil Steril* 2007 Jan;87(1):227-9