

# I fibromi uterini

## Caratteristiche, fattori di rischio, sintomatologia, impatto sulla qualità di vita della donna, opzioni terapeutiche

### Cosa sono?

I **fibromi**, detti anche **leiomiomi** o **miomi**, sono le **più diffuse neoformazioni benigne dell'apparato riproduttivo nelle donne in età fertile** <sup>[1]</sup>. Originano dalle cellule muscolari lisce e del tessuto connettivo della parete muscolare dell'utero (miometrio), sotto l'influenza di stimoli genetici e/o ormonali <sup>[2]</sup>.

### Chi colpiscono e quali sono i fattori di rischio?

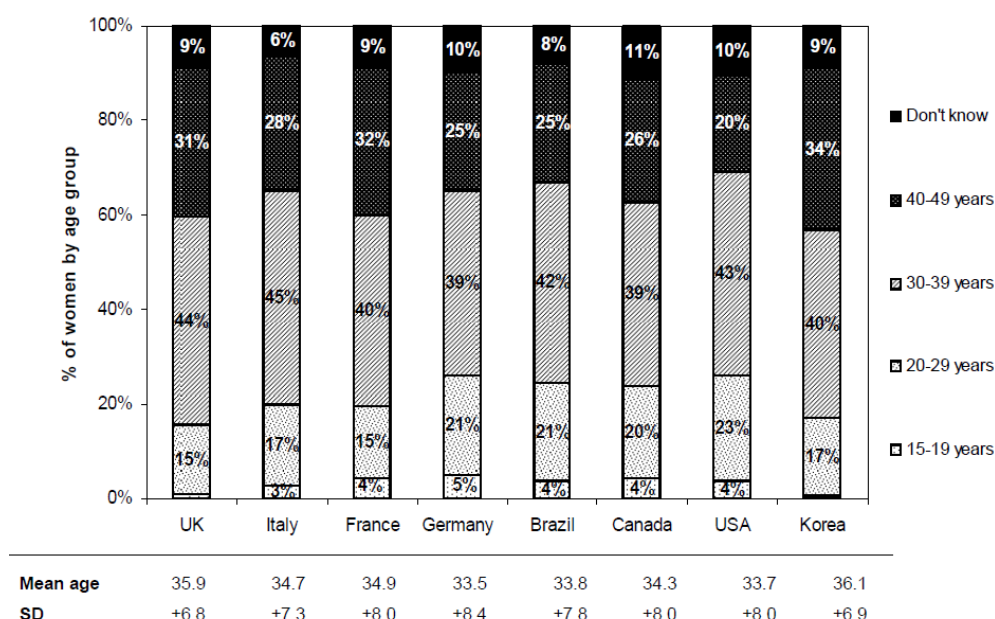
L'incidenza dei fibromi, sintomatici e non, varia tra il **20 e l'80%** a seconda dell'età (soprattutto in donne in età fertile tra i **30 e i 40 anni**) e della popolazione considerata (maggiore incidenza nella popolazione afroamericana) <sup>[3]</sup>. I miomi tendono inoltre a manifestarsi più frequentemente nelle donne di una stessa famiglia e a un'età via via più precoce <sup>[4]</sup>.

I dati su epidemiologia, disparità etniche e familiarità nell'incidenza e presentazione clinica, supportano il ruolo di **fattori genetici** nella genesi e nello sviluppo dei miomi.

Altri fattori di rischio includono: **situazioni di prolungata ed elevata esposizione agli estrogeni e/o progesterone, come età precoce del menarca, sindrome dell'ovaio policistico, obesità e gravidanza in età tardiva** <sup>[4]</sup>.

I fibromi interessano **24 milioni di donne in Europa**, più di **3 milioni di donne in Italia**, Paese con la più alta prevalenza (**17,8%**) nella fascia d'età **40-49 anni** <sup>[5]</sup>.

L'età alla diagnosi è tra i 30 e i 39 anni nel **45%** delle donne, tra i **40 e i 49 anni** nel **28%** delle pazienti. **L'età media alla diagnosi è di 35 anni** <sup>[5]</sup>. (Figura 1)



**Figura 1:** età alla diagnosi di fibroma uterino in diversi Paesi <sup>[5]</sup>

## Quali sono i principali sintomi e come variano in funzione della tipologia di fibroma?

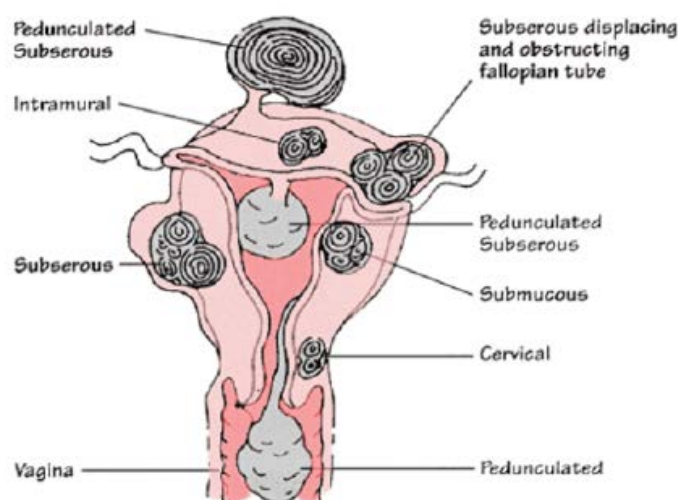
In un certo numero di donne, i fibromi risultano clinicamente asintomatici. Al contrario, sono **sintomatici** nel **50%** dei casi, con un elevato impatto sociale ed economico <sup>[6]</sup>. I fibromi sono generalmente diagnosticati dal ginecologo, attraverso un esame pelvico o un'ecografia transvaginale.

I principali **sintomi dei fibromi** includono <sup>[1,7]</sup>:

- **sanguinamento anomalo e spotting intermestruale**
- **sanguinamento abbondante ed emorragie mestruali**
- **dolore pelvico e senso di compressione**
- **disturbi urinari (aumentata frequenza delle minzioni e incontinenza)**
- **disturbi sessuali (dispareunia profonda)**
- **difficoltà al concepimento e infertilità**
- **aborti spontanei ricorrenti e difficoltà nel parto e nel post parto.**

Le dimensioni, la forma e le localizzazioni dei fibromi possono variare ampiamente nelle donne affette. In particolar modo, la localizzazione influenza la sintomatologia clinica e l'approccio terapeutico.

I fibromi possono formarsi a livello della superficie interna della parete uterina (**sottomucosi**), a livello della superficie esterna (**sottosierosi**), nello spessore della parete stessa (**intramurali**) o esternamente alla struttura uterina e collegati ad essa attraverso un lembo tissutale (**peduncolati**) <sup>[8]</sup> (Figura 2).



**Figura 2:** classificazione dei fibromi uterini in base alla localizzazione all'interno dell'utero

- I **fibromi intramurali** sono il tipo più comune di fibroma (**circa il 50% dei casi**). Si sviluppano nella parete muscolare uterina e aumentando di volume fanno percepire l'utero più grande del normale, motivo per cui vengono spesso confusi con un aumento di peso o con una gravidanza. I sintomi associati sono: **sanguinamento abbondante, dispareunia profonda, infertilità, complicanze ostetriche**.
- I **fibromi sottosierosi** (**circa il 35% dei casi**) si sviluppano nella parete esterna dell'utero e continuano a crescere all'esterno, sporgendo nelle pelvi. Solitamente non incidono sul flusso mestruale né causano eccessivo sanguinamento, ma possono provocare **dolore**, dovuto alla grandezza del fibroma stesso e alla pressione esercitata su altri organi (**a carico del retto e della vescica, dolore alla penetrazione profonda**).

- I **fibromi sottomucosi** sono la tipologia di fibroma meno comune (**5% dei casi**). Si sviluppano all'interno della cavità uterina, e possono causare **sanguinamento anche emorragico, anemia da carenza di ferro, infertilità**.
- I fibromi sottosierosi e sottomucosi possono essere anche **peduncolati**, cioè attaccati mediante un sottile filamento (peduncolo) alla parete uterina esterna (sottosierosi) o interna (sottomucosi). La torsione di fibromi peduncolati, oppure la rapida crescita e la rottura, possono infine provocare sintomi come **dolore pelvico acuto, nausea e vomito** <sup>[9,10]</sup>.

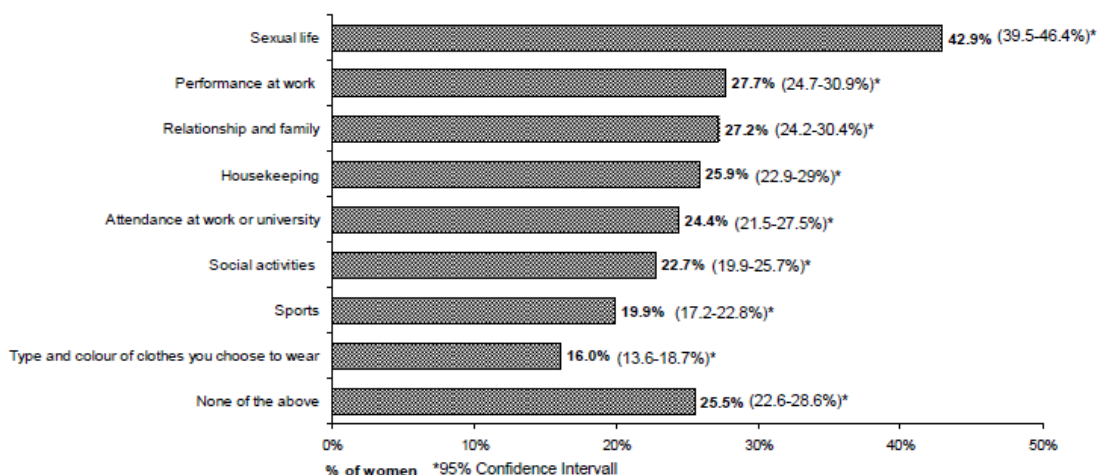
**Raramente i fibromi possono essere associati a patologia tumorale** (sarcomi dell'utero) <sup>[11]</sup>.

I fibromi, con i sopracitati quadri clinico-sintomatologici, sono una delle principali cause di ricovero ospedaliero nel nostro Paese <sup>[4]</sup>.

## Impatto dei fibromi sulla qualità di vita

Il fibroma uterino è una patologia dal forte impatto sulla qualità di vita delle donne, in quanto coinvolge la loro **sfera intima, relazionale, sociale e lavorativa**. In particolare, il sanguinamento abbondante e il dolore addominale rappresentano i due sintomi maggiormente invalidanti, che determinano **cambiamenti** e **complicanze** più o meno profonde nello stile di vita delle pazienti in termini di relazioni interpersonali, attività sessuale, fertilità, gestione della routine quotidiana, pratiche sportive, performance lavorative, nonché sensazioni di paura, ingiustizia e scoraggiamento.

Diversi studi hanno osservato che i fibromi uterini sono associati a **più bassi tassi di occupazione, maggiore assenza dal lavoro** e relativa **perdita di guadagno** <sup>[12,13]</sup>. Il **40,2%** delle pazienti riporta significative assenze lavorative legate alla patologia <sup>[7]</sup>. La performance lavorativa in termini di tempo si riduce del **18%** a causa di sintomi di depressione legati alla patologia e ad una qualità di vita compromessa <sup>[14]</sup>. Si tratta di una malattia che incide in maniera preponderante sui progetti di vita delle donne che ne sono affette, principalmente donne giovani, in età fertile (desiderose di maternità) e nel pieno dell'attività lavorativa (desiderose di fare carriera). Come riportato dallo studio di Zimmermann et al. <sup>[5]</sup>, per il **54%** delle donne, i fibromi uterini hanno un impatto negativo sulla **qualità di vita**, che interessa in particolare la **vita sessuale (43%)**, la **performance lavorativa (28%)**, le **relazioni interpersonali (27%)**. Sono inoltre interessate attività comuni quali lo svolgimento dei **lavori domestici (26%)** e la **pratica sportiva (20%)**. Anche la **scelta dell'abbigliamento (16%)** rappresenta una criticità: tante donne tendono a nascondere lo stato fisico non ottimale ed il senso di imbarazzo ad esso legato. (Figura 3)



**Figura 3:** impatto del fibroma uterino sulla vita delle pazienti <sup>[5]</sup>

## Implicazioni per la salute e la sessualità

---

I fibromi possono compromettere la sessualità della donna e della coppia agendo su tre differenti dimensioni: identità sessuale, funzione sessuale, relazione sessuale <sup>[4]</sup>.

### Identità sessuale

Quando i fibromi sono causa di **infertilità**, possono avere un impatto drammatico sulla femminilità e sul senso di maternità <sup>[6,16]</sup>. Ne può derivare una **forte depressione che può ledere il desiderio e l'eccitazione centrale**, sia attraverso una ridotta attività del sistema dopaminergico, sia attraverso la riduzione della motivazione ad avere rapporti sessuali. Inoltre, quando la donna è sottoposta a un intervento di **isterectomia, l'identità sessuale può essere gravemente ferita**. In questi casi, le donne più vulnerabili sono quelle senza figli, quelle single o in relazioni conflittuali, e quelle che per ragioni culturali considerano l'utero l'organo centrale della propria femminilità <sup>[4]</sup>.

### Funzione sessuale

I fibromi possono provocare disfunzioni sessuali attraverso due meccanismi: funzionale e anatomico.

- **Meccanismo funzionale: perdita del desiderio, dell'interesse sessuale e dell'eccitazione centrale**

Dal punto di vista biologico, la **perdita di desiderio** è correlata all'**anemia sideropenica** (da carenza di ferro), alla **depressione**, all'**ansia** e alla **astenia/fatigue** indotte dal sanguinamento abbondante e prolungato causato dai fibromi <sup>[6,16]</sup>. La perdita di ferro risulta **5-6** volte più alta nelle donne con flussi emorragici rispetto alla norma <sup>[17]</sup>. L'anemia causa astenia ed è di per sé un potente fattore predittivo di ansia e depressione che a sua volta ha un significativo impatto sulla sessualità. Le donne anemiche hanno un rischio doppio di depressione rispetto a chi non ne è affetto (**40,3% vs 23,8%**) <sup>[18]</sup>. Il ferro contribuisce al corretto funzionamento delle vie dopaminergica e serotoninergica, entrambe di importanza critica per il desiderio e l'interesse sessuale. Entrambi i sistemi sono sotto-regolati in caso di anemia sideropenica. L'infertilità può poi ulteriormente contribuire al meccanismo motivazionale. Anche i sanguinamenti prolungati e abbondanti tendono a ridurre la frequenza dei rapporti.

- **Meccanismo anatomico: dispareunia profonda (dolore durante i rapporti sessuali)**

La dimensione e soprattutto la localizzazione dei fibromi sembrano essere i fattori più importanti nella genesi della dispareunia profonda correlata ai fibromi uterini <sup>[19]</sup>. Il dolore coitale può avere un impatto molto negativo sull'intera risposta sessuale, rappresentando il più forte inibitore riflesso dell'eccitazione genitale. I feedback negativi dall'area genitale possono ulteriormente inibire il desiderio, l'interesse, la pulsione sessuale, oltre che la motivazione personale al sesso. L'assenza di desiderio e di eccitazione inibisce poi la lubrificazione vaginale, provocando secchezza e dolore alla penetrazione iniziale, sino a che un progressivo evitamento sessuale diventa la caratteristica della relazione. In parallelo, il disappunto, la frustrazione e i riscontri negativi da parte del partner possono causare stress e depressione, che possono ulteriormente contribuire alla riduzione del desiderio e della motivazione all'intimità <sup>[4]</sup>.

### Relazione sessuale

L'esperienza clinica indica che la relazione sessuale può essere influenzata: dai problemi di infertilità, quando avere dei figli è un fondamentale fattore di legame della coppia; dalla bassa frequenza dei rapporti, dovuta ai sanguinamenti prolungati, al basso desiderio e alla scarsa eccitazione della donna; in taluni casi, può essere dovuta anche al timore dell'uomo di provocare dolore alla partner <sup>[4]</sup>.

## Quali sono le opzioni terapeutiche attualmente disponibili?

---

L'approccio terapeutico ai fibromi si pone come obiettivo la riduzione o l'eliminazione dei sintomi, attraverso la riduzione del volume dei fibromi e dei sintomi compressivi, la riduzione del sanguinamento, l'asportazione dei fibromi o dell'utero.

Le opzioni di cura sono diverse e vanno discusse con il ginecologo di fiducia, a seconda di:

- **età della donna**
- **severità dei sintomi**
- **caratteristiche del fibroma**
- **desiderio di figli**
- **desiderio di preservare l'utero** <sup>[11,20]</sup>.

Una survey <sup>[21]</sup> condotta su circa 1000 donne con fibromi uterini sintomatici (età compresa tra i 29 e i 58 anni) ha riportato che:

- il **79%** non è favorevole alla chirurgia invasiva
- il **51%** desidera preservare l'utero
- il **43%** desidera preservare la fertilità

Le alternative terapeutiche includono <sup>[20]</sup>:

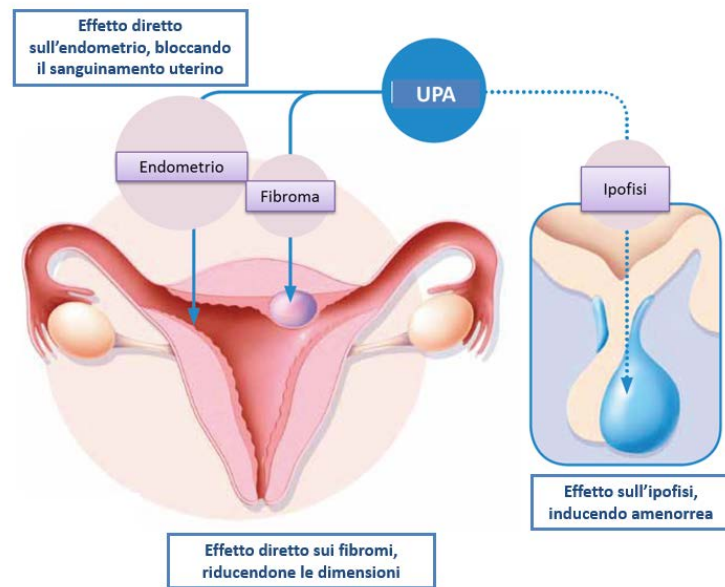
- **trattamenti medici**
- **trattamenti chirurgici**
- **radiologia interventistica**

### ➤ **Trattamenti medici**

I trattamenti medici possono aiutare ad attenuare i sintomi prima di un intervento chirurgico o essere utilizzati come terapia di lungo periodo.

- **Analoghi del GnRH (Gonadotropin-releasing hormone):** si tratta di una terapia ormonale approvata nel 1995 per il trattamento pre-chirurgico dei fibromi uterini, che agisce riducendo i livelli di estrogeno e progesterone attraverso l'induzione di uno stato pseudo-menopausale che blocca la mestruazione determinando una riduzione delle dimensioni del fibroma e un miglioramento dell'anemia <sup>[24]</sup>. L'utilizzo degli analoghi del GnRH è tuttavia limitato in quanto associato ad **effetti collaterali** quali **riassorbimento osseo, vampate di calore, stanchezza, mal di testa e riduzione della libido** <sup>[25]</sup>. In considerazione dei possibili eventi avversi e dei rischi associati a una perdita dei livelli di estrogeno e progesterone, **la terapia a lungo termine (>6 mesi) è controindicata. Al termine della terapia, la crescita dei fibromi riprende e i sintomi tendono a ripresentarsi** <sup>[20]</sup>.
- **Modulatori Selettivi del Recettore del Progesterone (SPRMs):** si tratta di una classe di molecole in grado di modulare l'attività del progesterone con:
  - effetto diretto sui fibromi, **riducendone le dimensioni**
  - effetto sull'ipofisi, **inducendo amenorrea**
  - effetto diretto sull'endometrio, **bloccando il sanguinamento uterino** <sup>[26]</sup> (Figura 4)

**Ulipristal acetato 5mg (UPA) è il primo ed unico SPRM disponibile specificatamente indicato per la terapia medica a lungo termine dei fibromi uterini.**



**Figura 4:** Ulipristal acetato (UPA): meccanismo d'azione <sup>[26]</sup>

### ➤ I trattamenti chirurgici

I trattamenti chirurgici possono consistere nell'asportazione dei soli fibromi (**miomectomia**) o nell'asportazione dell'utero (**isterectomia**), se le cure precedenti non hanno avuto successo.

- L'**isterectomia** è considerata un trattamento definitivo perché, oltre ad asportare il fibroma, elimina il rischio che si riformi <sup>[20]</sup>. L'intervento comporta però la **perdita della fertilità**. La morbidità chirurgica e il rischio di mortalità associati alla procedura includono: perdite ematiche, aderenze, infezioni, dolore post-operatorio, incontinenza, disfunzioni sessuali, depressione, lesioni a vagina, vescica, uretere e retto <sup>[20]</sup>.
- La **miomectomia** è una procedura alternativa che consente di preservare l'utero e la fertilità, grazie a un'asportazione selettiva dei fibromi uterini <sup>[20]</sup>. Sebbene preservi la fertilità della donna, l'intervento **non esclude la possibilità d'insorgenza di nuovi fibromi** in una fase successiva <sup>[22]</sup>.

### ➤ Trattamenti chirurgici a bassa invasività (radiologia interventistica)

- Esistono delle tecniche mininvasive radiologiche, alternative alla chirurgia, che consentono la preservazione dell'integrità uterina. In particolare, l'**embolizzazione dell'arteria uterina**: procedura che consiste nell'immissione di piccole particelle che bloccano il flusso di sangue che irrori i fibromi, inducendone la riduzione portandoli alla necrosi. Sebbene risolva efficacemente la sintomatologia, questo trattamento non esclude la possibilità che i fibromi aumentino nuovamente di volume in una fase successiva <sup>[23]</sup>.



## Bibliografia

---

- <sup>1</sup> Tropeano G et al. Non-surgical management of uterine fibroids. *Hum. Reprod. Update.* 2008;14:259–274
- <sup>2</sup> Okolo S Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(4):571-588
- <sup>3</sup> Day Baird D et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188: 100-7.
- <sup>4</sup> Graziottin A (a cura di). *Fibromatosi uterina, dall'A alla Z. Atti e approfondimenti di farmacologia*, 2016.
- <sup>5</sup> Zimmermann et al. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women by age and race. *BMC Women's Health* 201, 12:6.
- <sup>6</sup> Vilos GA et al. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015 Feb; 37(2):157-78.
- <sup>7</sup> Downes E et al. The burden of uterine fibroids in five European countries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 152:96-102
- <sup>8</sup> Viswanathan M et al, Evidence Report/Technology Assessment 2007, Nr 14.
- <sup>9</sup> Steward EA Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and natural history of uterine leiomyomas (fibroids). <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-diagnosis-and-natural-history-of-uterine-leiomyomas-fibroids> Last accessed: 13.08.15
- <sup>10</sup> Munro MG et al. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertility and Sterility.* 2011 Jun;95(7):2204-8, 2208.e1-3.
- <sup>11</sup> SOGC Clinical Practice Guidelines. The management of Uterine Leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37:157-178.
- <sup>12</sup> Collins J, Crosignani PG. Endometrial bleeding. *Hum Reprod Update* 2007;13:421-31.
- <sup>13</sup> Côté I., et al. Work loss associated with increased menstrual loss in the United States. *Obstet Gynecol.*, 2002; 100(4): 683-7. Abstract.
- <sup>15</sup> Lerner D et al. Impaired work performance among women with symptomatic uterine fibroids. *Chelmsow D J Occup Environ Med.* 2008 Oct;50(10):1149-57 (Ndr: lo studio ha confrontato l'impatto della patologia sull'attività lavorativa in 58 donne con fibroma uterino sintomatico rispetto a 56 controlli sani, attraverso un questionario validato (Work Limitations Questionnaire).
- <sup>16</sup> Duhan N et al. Uterine myomas revisited. *Eur J Obstet Gynecol Reprod. Biol.* 2010 Oct; 152(2):119-25.
- <sup>17</sup> Napolitano M et al. Iron-dependent erythropoiesis in women with excessive menstrual blood losses and women with normal men. *Ann Hematol.* 2014; 93(4):557-63.
- <sup>18</sup> Vahdat Shariatpanaahi M et al. The relationship between depression and serum ferritin level. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61:532-5.
- <sup>19</sup> Moshesh M et al. Examining the relationship between uterine fibroids and dyspareunia among premenopausal women in the United States. *J Sex Med.* 2014 Mar;11(3):800-8.
- <sup>20</sup> Miller CE. Unmet therapeutic needs for uterine myomas. *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* 2009;16:11–21.
- <sup>21</sup> Bijan J B et al. The impact of Uterin Leiomyomas. A national survey of affected women. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 October; 2009(4):319-20.
- <sup>22</sup> Mayo Clinic – Test and procedures: Myomectomy, what you can expect. <http://www.mayoclinic.org/tests-procedures/myomectomy/basics/what-you-can-expect/prc-20012919> Last accessed: 13.08.15
- <sup>23</sup> Kröncke T et al. Uterine Artery Embolization (UAE) for Fibroid Treatment - Results of the 5th Radiological Gynecological Expert Meeting. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde.* 2015 May;75(5):439-441.
- <sup>24</sup> Vercellini P et al. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment before hysterectomy for menorrhagia and uterine leiomyomas. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993 Jul;72(5):369-73
- <sup>25</sup> Navneet M. Gonadotropin releasing hormone agonists: Expanding vistas. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011 Oct-Dec; 15(4): 261–267.
- <sup>26</sup> Courtney GE et al. *Fertil Steril.* 2015 Aug;104(2):426-434.