

Considerazioni etiopatogenetiche e cliniche sulle cisti luteiniche del corpo luteo

M. BARBUSCIA, M. DE LUCA, A. ILACQUA, E. CINGARI, G. LEMMA, A. QUERCI, M. LENTINI², S. GORGONE¹

RIASSUNTO: Considerazioni etiopatogenetiche e cliniche sulle cisti luteiniche del corpo luteo.

M. BARBUSCIA, M. DE LUCA, A. ILACQUA, E. CINGARI, G. LEMMA, A. QUERCI, M. LENTINI, S. GORGONE

Gli Autori riportano un caso clinico di emoperitoneo da rottura di cisti luteinica del corpo luteo e colgono da questa loro osservazione lo spunto per puntualizzare le caratteristiche principali di questa evenienza patologica.

Le cisti ovariche rappresentano la patologia più frequentemente osservabile a carico degli annessi; esse vanno distinte in cisti follicolari, cisti luteiniche e cisti luteiniche del corpo luteo. La loro evoluzione, influenzata tanto da fattori endocrini che da stimoli flogistici, passa attraverso tre momenti essenziali:

- obliterazione per rapida cicatrizzazione dello stigma follicolare;
- versamento ematico e rammolimento centrale;
- incremento del liquido intracavitario che si interrompe con la costituzione del tessuto fibroso.

Nella seconda fase del ciclo mestruale avvengono modificazioni anatomico-funzionali che portano o alla formazione del corpo luteo gravidico o alla formazione del corpo luteo mestruale. Le cisti luteiniche del corpo luteo rappresentano l'esito dell'evoluzione cistica del corpo luteo. Sono cisti caratterizzate da un'intensa attività endocrina e pertanto possono frequentemente produrre un eccesso di steroidi, in particolare di progesterone. Possono essere causa di emorragie, spesso di lieve entità ma anche imponenti; queste rappresentano una frequente e pericolosa complicanza specie nelle donne sottoposte a terapia anticoagulante con warfarin. Questo farmaco può infatti determinare un aumento della pressione intracistica con conseguente rottura sulla capsula ed emoperitoneo, rendendo necessario quindi, come nel caso descritto, l'intervento chirurgico d'urgenza.

SUMMARY: Etiopathogenetic and clinical considerations of corpus luteum cysts.

M. BARBUSCIA, M. DE LUCA, A. ILACQUA, E. CINGARI, G. LEMMA, A. QUERCI, M. LENTINI, S. GORGONE

The Authors report a case of hemoperitoneum after breaking of luteal cyst of corpus luteum and stress the main characteristics of this pathology.

Ovarian cysts are frequently observed in the annexa; they are distinguished in follicular cysts, luteal cysts, luteal cysts of corpus luteum. Their evolution, influenced so both by endocrine factors so many from plogistic stimulation, pass through three essential moments:

- obliteration for quick cicatrization of the stigma Graafian follicle;
- hematic pouring and central softening;
- increase of intracavitary fluid that stops with constitution of the fibrous tissue.

In the second phase of the menstrual cycle, functional-anatomic changes occur that cause the formation of gravidic corpus luteum or menstrual corpus luteum. The luteal cysts of corpus luteum represent the result of the cystic evolution of the corpus luteum. These cysts are characterized by an intense endocrine activity and can frequently produce a surplus of steroids, particularly of progesterone. They can cause bleeding, often of slight entity but also severe that; these represent a frequent and dangerous complication, especially in women subjected to anticoagulant treatment with warfarin. This drug can determine a raise of intracystic pressure with consequent breaking of the capsule and hemoperitoneum for wich is necessary emergency operation like in the case here described.

KEY WORDS: Corpo luteo - Cisti - Emoperitoneo - Chirurgia.
Corpus luteum - Cysts - Hemoperitoneum - Surgery.

Introduzione

Le cisti ovariche rappresentano la patologia più frequentemente osservabile a carico degli annessi; esse vanno distinte in cisti follicolari, cisti luteiniche e cisti luteiniche del corpo luteo (1). Queste ultime, in particolare, derivano dalla dilatazione cistica del corpo luteo e pertanto la loro parete è rivestita da elementi granuloso-luteinici;

Università degli Studi di Messina
Cattedra Di Chirurgia Dell'apparato Digerente
(Titolare: Prof. M. Barbuscia)
¹ Cattedra di Chirurgia Generale
(Titolare: Prof. S. Gorgone)
² Cattedra di Anatomia Patologica
(Direttore: Prof. G. Barresi)

sono generalmente uniche e di piccole dimensioni (sino a 4-5 centimetri di diametro) ed insorgono nelle donne in età fertile. La loro presenza è generalmente denunciata da dolore di modesta intensità ed associato a sensazione di peso gravativo in una delle due fosse iliache.

Sono cisti caratterizzate da una intensa attività endocrina e pertanto possono frequentemente produrre un eccesso di steroidi, in particolar modo di progesterone.

Possono essere causa di emorragie, spesso di lieve entità ma anche imponenti, che rappresentano una frequente e pericolosa complicanza specie nelle donne sottoposte a terapia anticoagulante con warfarin(2); detto farmaco può infatti determinare un aumento della pressione intracistica con conseguente rottura ed emoperitoneo, necessitando quindi l'intervento chirurgico d'urgenza (3-5).

Il caso di una donna, giunto alla nostra osservazione per un imponente emoperitoneo, ci offre lo spunto per rivisitare questo capitolo di patologia.

Caso clinico

M.E.B., 29 anni, di sesso femminile, studentessa, da Messina. Anamnesi familiare negativa. A.P.F. Sviluppo somatico e psichico regolari. Menarca a 12 anni, ciclo mestruale regolare per ritmo, intensità e durata, ultima mestruazione circa 15 giorni prima del ricovero. Buona mangiatrice, non bevitrice, non fumatrice. A.P.R. Portatrice di morbo di Basedow da circa 8 anni, per tale motivo è stata sottoposta a trattamento radiometabolico con I^{131} ed attualmente è in trattamento farmacologico sostitutivo. Portatrice di anemia sideropenica. Mai sottoposta ad intervento chirurgico. A.P.P. La paziente ha riferito la comparsa, risalente a circa 12 ore prima del ricovero, di dolore di tipo trafittivo ai quadranti inferiori dell'addome, associato a nausea e vomito. L'alvo era chiuso a feci e gas.

E.O.G. Paziente in condizioni generali discrete all'atto del ricovero; dopo qualche ora interveniva un netto peggioramento delle condizioni generali per una recrudescenza del dolore e per l'instaurarsi di uno stato di ipotensione arteriosa (90/60) con rialzo termico. E.O.L. L'addome appariva normoespansibile con gli atti del respiro e non presentava masse e/o tumefazioni. Alla palpazione sia superficiale che profonda si suscitava vivo dolore in fossa iliaca e fianco destri, con irradiazione anche all'ipocondrio omolaterale; la manovra di Blumberg ed il punto di Mc Burney risultarono intensamente positivi. Il timpanismo colico era presente mentre i borborigmi erano auscultabili solo dopo stimolazione manuale.

Le indagini di laboratorio, eseguite all'atto dell'osservazione, documentavano valori nei limiti della norma; dopo qualche ora l'esame emocromocitometrico subiva un brusco cambiamento per l'intervenire di una discreta anemizzazione e di un notevole incremento della leucocitosi: GR 3160000 mmc; Hb 9,7 gr%; GB 14000 mmc.

L'ecografia addominale e pelvica segnalava solo la presenza di una formazione anecogena, del diametro massimo di 3 cm, a carico dell'ovaio sinistro, identificata come cisti liquida; nello scavo del Douglas si osservava la presenza di abbondante liquido libero. Alla visita ginecologica si confermava una certa resistenza antalgica per il vivo dolore ai quadranti addominali inferiori, non si apprezzavano masse patologiche. Il dosaggio del beta-HGC risultava negativo.

Posta quindi diagnosi di addome acuto, la paziente veniva sottoposta ad intervento chirurgico che, date le condizioni cliniche, veniva eseguito con tecnica tradizionale.

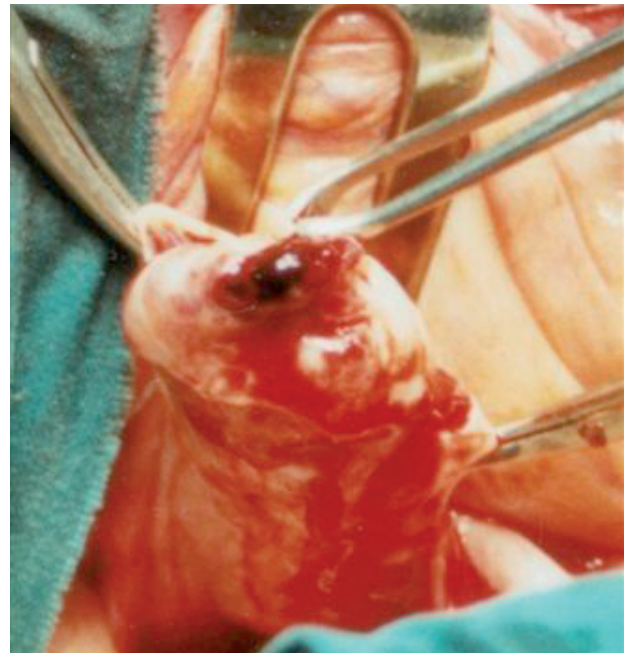


Fig. 1 - L'ovaio sinistro presenta una fissurazione da cui fuoriesce materiale ematico.

Intervento chirurgico

Laparotomia mediana. All'apertura del peritoneo si osserva la fuoriuscita di sangue rosso vivo, proveniente dallo scavo pelvico e dalle docciae parieto-coliche. La loro esplorazione mette in evidenza numerosi grossi coaguli, che vengono accuratamente asportati. Dopo toilette di tutto l'ambito addominale si procede ad accurata esplorazione innanzitutto degli organi parenchimatosi, risultati indenni, e successivamente degli organi pelvici.

In tale sede l'utero e l'ovaio di destra presentavano normale morfologia; al contrario l'ovaio sinistro era occupato da una grossa cisti, di circa 4 cm di diametro, che alla superficie presentava una grossa fissurazione (circa 2 cm) con più esteso infarcimento emorragico e dalla quale gema liquido francamente ematico (Fig. 1).

Allo scopo di preservare la funzionalità del parenchima ovarico si procedeva a resezione parziale dell'ovaio ed ovaroplastica definitiva. Controllo dell'emostasi, lavaggio del cavo peritoneale e chiusura della parete.

L'esame istologico documenta la presenza di corpo luteo cistico emorragico con, in prossimità della sede di rottura, gruppi di cellule luteiniche all'interno di lumi vasali (Figg. 2 e 3). Non immagini di atipie. Nel tessuto ovarico perilesionale erano apprezzabili cisti follicolari multiple.

Discussione

Ci sembra opportuno ricordare come, nella seconda fase del ciclo mestruale, avvengano modificazioni anatomico-funzionali che portano o alla formazione del corpo luteo gravidico o alla formazione del corpo luteo mestruale. In particolare, il passaggio dal follicolo maturo al corpo luteo rappresenta un momento di grande interesse nel quale si assiste al lento accrescimento del follicolo con aumento

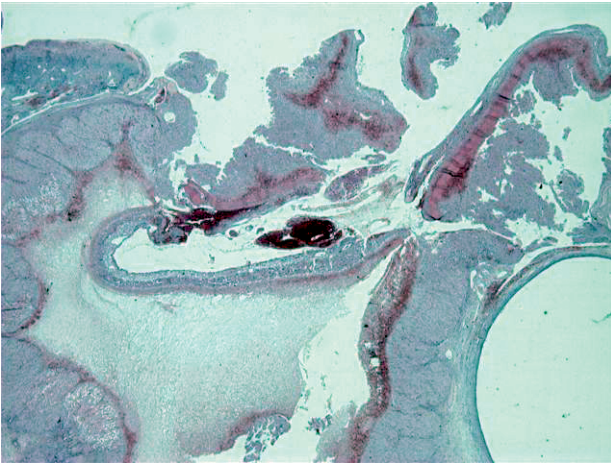


Fig. 2 - Esame istologico a piccolo ingrandimento: si evidenzia una cisti pluriconcamerata che si rompe all'esterno; in alto a sinistra è riconoscibile la corticale ovarica (E-E, 4x).

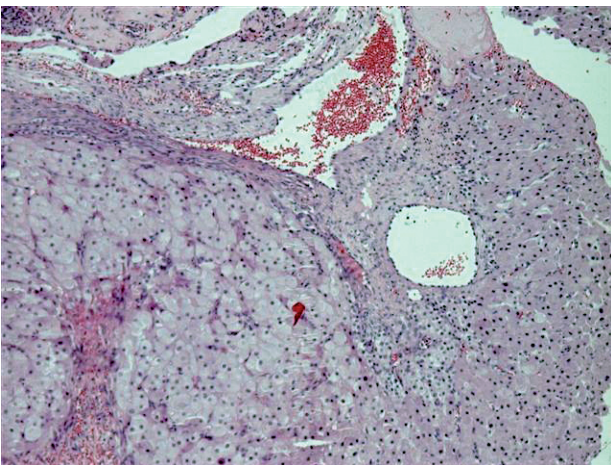


Fig. 3 - Il rivestimento epiteliale della parete cistica è costituito da cellule rotondegianti, a citoplasma prevalentemente chiaro con piccolo nucleo rotondeggiante centrale, identificabili come cellule luteiniche (E-E, 20x).

della vascolarizzazione (6). Questo incremento vascolare, associato alla secrezione di progesterone, permette il mantenimento del corpo luteo, per una possibile gravidanza. In mancanza di tale evento, il corpo luteo regredisce dopo circa dieci giorni dall'ovulazione, subendo un graduale processo di involuzione, che prende il nome di luteinizzazione. Proprio in questa fase possono intervenire irregolarità mestruali sino all'amenorrea alternata a periodi di menorragie prolungate.

Il processo di luteinizzazione, che interviene dopo l'espulsione dell'ovocita, inizia con il graduale collasso della parete del follicolo e, talvolta, con la formazione di un coagulo originantesi dai vasi che contornano la zona sovrapiace del follicolo e che si sostituisce al liquido follicolare. Contemporaneamente inizia la trasformazione in cellule luteiniche, caratterizzate da una rapida ipertrofiz-

zazione delle cellule della granulosa, il cui citoplasma si arricchisce di gocce lipidiche.

Le cisti luteiniche del corpo luteo rappresentano l'esito dell'evoluzione cistica del corpo luteo, spesso conseguenza di un eccessivo sanguinamento fisiologico nella cavità centrale, e possono manifestarsi, a seconda del grado di maturazione, come:

- cisti lutee con corpo luteo in periodo di stato (o del primo tipo), caratterizzate dal solo strato luteinico;
- cisti lutee con corpo luteo in via di trasformazione fibro-albicante (o del secondo tipo), caratterizzate dalla presenza di due strati ben distinti: connettivale e luteinico;
- cisti albicanti (o del terzo tipo), caratterizzate solo dalla presenza di tessuto albicante.

La loro evoluzione, influenzata tanto da fattori endocrini che da stimoli flogistici, passa attraverso tre momenti essenziali che sono caratterizzati:

- dalla obliterazione per mancata deiscenza o per rapida cicatrizzazione dello stigma follicolare;
- dal versamento ematico e conseguente rammollimento centrale;
- dall'incremento del liquido intracavitario, per trasudazione dall'interstizio linfatico e per secrezione cellulare, che si interrompe solo con la costituzione del tessuto fibroso.

Tale evoluzione, che genericamente viene definita come processo di luteolisi, comporta la successiva sostituzione del corpo luteo con tessuto fibroso ed esita nella comparsa di una cicatrice sulla superficie dell'ovaio. Contemporaneamente intervengono il decremento dei valori di estrogeni, progesterone ed inibina B, con conseguente feedback positivo sull'FSH (fase FSH-dipendente nel reclutamento del follicolo che ovulerà nel ciclo successivo) e riduzione dei valori di LH (feedback negativo).

Proprio queste variazioni ormonali sembrano giocare un ruolo fondamentale nell'insorgenza di un episodio emorragico. In particolare: l'LH attiverebbe la ciclossigenasi con conseguente sintesi di prostaglandine, trombosani e leucotrieni (fondamentali mediatori della fase ritardata dell'infiammazione, regolatori della funzione piastrinica e vasomotoria); al contrario l'FSH stimolerebbe l'attivazione del plasminogeno e quindi della cascata enzimatica che porta alla fibrinolisi: ciò comporterebbe alterazioni del sistema della coagulazione inducendo l'insorgenza di emorragia nelle cisti luteiniche.

Generalmente uniche ed uniloculari, le cisti luteiniche del corpo luteo sono più frequenti a carico dell'ovaio destro e possono raggiungere dimensioni abbastanza cospicue, variabili da una noce ad un grosso mandarino. La loro superficie presenta colorito grigio-giallastro ed il contenuto è rappresentato da un liquido sieroso limpido oppure color cioccolato in rapporto ad eventuale stravasamento emorragico ed alle conseguenti trasformazioni emoglobiniche. La superficie interna è uniforme e di colorito gial-

lastro. Il quadro istologico è alquanto vario e la parete può essere costituita da uno o più strati. L'elemento costante resta comunque la presenza di uno strato di cellule luteiniche; possono essere inoltre presenti uno strato di tessuto connettivo ed un rivestimento interno di cellule epiteliali semplici.

Spesso asintomatiche, solo al raggiungimento di discrete dimensioni possono determinare l'insorgenza di dolore gravativo a livello della fossa iliaca; tale sintomatologia, generalmente improvvisa ed irradiantesi dorsalmente ed alla regione crurale, spesso è associata ad irregolarità mestruali sino all'amenorrea alternata a periodi di menorragie prolungate (7). Molto spesso, come nel caso da noi osservato, il primo manifestarsi di questa patologia avviene in occasione della complicità più frequente: la rottura (8) e la conseguente emorragia (9-11) con più o meno imponente emoperitoneo. Un tale evento, particolarmente frequente dopo il "trauma" indotto da un rapporto sessuale, comporta l'insorgenza dei segni di peritonismo (chiusura dell'alvo, nausea, vomito, distensione addominale) e dello shock periferico (pallore, ipotensione, aumento della frequenza cardiaca). Non è del tutto semplice giungere alla diagnosi di cisti del corpo luteo sulla scorta della semplice raccolta anamnestica; sicuramente tuttavia l'insorgenza in una donna in età fertile di dolore addominale, irradiatesi alla regione lombare o crurale, associato a disordini mestruali ed intervenuto nella seconda fase del ciclo mestruale, deve evocare una patologia a livello ovarico.

Un attento esame clinico, confortato da una consulenza ginecologica e dall'eventuale dosaggio della beta-hCG, costituiscono il primo approccio a queste pazienti. Questo primo momento diagnostico, pur non consentendo di giungere ad una diagnosi circostanziata, consente quanto meno di escludere una gravidanza ectopica (12).

Nella diagnostica strumentale delle patologie della sfera genitale l'indagine di prima istanza è sicuramente rappresentata dalla ecotomografia (13), eventualmente completata dall'ecografia endovaginale; queste, nel 90% dei casi, documentano la presenza di una massa latero-uterina o intraaddominale. Il reperto ecografico varia in rapporto all'entità del sanguinamento intracistico, le cui immagini infatti cambiano in rapporto alla sequenza temporale tra la formazione del coagulo e la successiva lisi e possono simulare un'ampia varietà di patologie pelviche di tipo solido-cistico, inclusi i tumori. Nella gran parte

dei casi il quadro ecografico è rappresentato da una struttura rotondeggiante ipoecogena con una spessa parete ed assenza del sacco gestazionale e con la eventuale presenza di liquido nello scavo del Douglas (14).

Tale indagine può essere supportata da una tomografia computerizzata, la quale consente di porre diagnosi differenziale. In caso di rottura del corpo luteo, il quadro fornito da questa indagine è rappresentato da una densità omogenea del liquido all'interno della cisti che presenta una parete spessa con mancanza di noduli di tessuto soffice e assenza di setti. Anche questa indagine fornisce utili informazioni sull'entità dell'emoperitoneo.

Anche la risonanza magnetica può dare utili informazioni e soprattutto può confermare la presenza di emorragia; essa infatti evidenzia un segnale ad alta intensità T1 che indica la presenza di una massa emorragica, consentendo di porre diagnosi differenziale con altre masse annessiali o con l'endometrioma.

Segnalata è anche l'esecuzione di una culdocentesi che consente l'aspirazione di liquido ematico dalla scavo retrouterino per via transvaginale. In alternativa può essere proposto un accesso laparoscopico che può al contempo consentire una diagnosi di certezza e l'attuazione del trattamento più adeguato.

La scelta tra un atteggiamento conservativo e l'aggressione chirurgica in queste pazienti è fortemente condizionata dalle condizioni cliniche (15-18). In particolare, in presenza di una sintomatologia dolorosa in rapida regressione e, soprattutto, qualora i valori ematochimici (soprattutto l'Hb e l'Ht) siano del tutto stabilizzati, può essere mantenuto un atteggiamento di vigile attesa. Qualora, invece, detti valori siano alquanto ridotti e l'esame ecografico consenta di obiettivare un versamento sieromematico nello scavo pelvico quantizzabile in almeno 100 cc deve necessariamente essere proposto il trattamento chirurgico, condotto ove possibile con tecnica laparoscopica. Questo, trattandosi di pazienti giovani e quindi in età fertile, deve necessariamente tendere al rispetto del parenchima ovarico ancora indenne; esso quindi, a seconda delle condizioni anatomo-patologiche, deve limitarsi alla sutura, previa folgorazione della fonte di sanguinamento, o quanto meno ad una *wedge resection* della cisti, come nel caso da noi osservato, lasciando quindi *in situ* quanto più possibile dell'ovaio. Solo in caso di esteso interessamento del parenchima ovarico si rende necessario il ricorso alla annessectomia.

Bibliografia

1. Belhassen A, Aubineau JM, Bouverne B, Gautier P: Kyste Lutèinique rompu associé à une grossesse tubarie controlatérale méconnue. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1987; 16: 189-94.
2. Jamal A, Mesdaghinia S: Ruptured corpus luteum cists and anticoagulant therapy. Inter J Gynecol and Obstet 2002; 76 (3): 319-20.
3. Laure L, Barau C, Rigonnot L, Marpeau L, Guettier X, Pigne A, Barrat J: Rupture des kystes hémorragiques de l'ovaire. J Gyn

- Obst Biol Reprod 1991; 20: 928-32.
4. Wilbur AC, Goldstein LD, and Prywitch BA: Hemorrhagic Ovarian Cysts in patients on anticoagulation therapy: TC findings. *J of Computer Assisted tomography* 1993; 17 (4): 623-25.
 5. Hallat JG, F.A.C.O.G., Steele CH Jr, and Snyder M: Ruptured corpus luteum with hemoperitoneum: a study of 173 cases. *Am J Obstet Gynec* 1984; 149 (1): 5-9.
 6. Tamanini C, De Ambrogi M: Angiogenesis in developing follicle and corpus luteum. *Reprod Domest Anim* 2004; 39 (4): 206-16.
 7. Payne JH, Maclean RM, Hampton KK, Baxter AJ, Makris M: Haemoperitoneum associated with ovulation in women with bleeding disorders: the case for conservative management and the role of the contraceptive pill. *Haemophilia*. 2007; 13 (1): 93-7.
 8. Takeda A, Sakai K, Mitsui T, Nakamura H: Management of ruptured corpus luteum cyst of pregnancy occurring in a 15-year-old girl by laparoscopic surgery with intraoperative autologous blood transfusion. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20 (2): 97-100.
 9. Kazadi Buanga J, Garcès D, De La Fuente F: Corps jaune hémorragique en deux temps. *Gynèc Obst* 1992; 87 (2): 85-6.
 10. Hertzberg BS, Kliever MA, Paulson EK: Ovarian cyst rupture causing hemoperitoneum: imaging features and the potential for misdiagnosis. *Abdom Imaging* 1999; 24 (3): 304-8.
 11. Gupta N, Dadhwal V, Deka D, Jain SK, Mittal S: Corpus luteum hemorrhage: rare complication of congenital and acquired coagulation abnormalities. *J Obstet Gynaecol Res* 2007; 33 (3): 376-80.
 12. Sohail S: Hemorrhagic corpus luteum mimicking heterotopic pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005; 15 (3): 180-1.
 13. Laure L, Barau C, Rigonnot L, Marpeau L, Guettier X, Pigne A, Barrat J: Rupture des kystes hémorragiques de l'ovaire. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1991; 20: 928-32.
 14. Frates MC, Visweswaran A, Laing FC: Comparison tubal ring and corpus luteum echogenicities. A useful differentiating characteristic. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 27-31.
 15. Hibbard LT: Corpus luteum surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135 (5): 666-70.
 16. Teng SW, Tseng JY, Chang CK, Li CT, Chen YJ, Wang PH: Comparison of laparoscopy and laparotomy in managing hemodynamically stable patients with ruptured corpus luteum with hemoperitoneum. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10 (4): 474-7.
 17. Raziel A, Ron-El R, Pansky M, Arieli S, Bukovsky I and Caspi E: Current management of ruptured corpus luteum. *European J of Obsytr And Ginec And Reproductive biology* 1993; 50: 77-81.
 18. Beyth Y, Klein Z, Tepper R, Weinstein S, Aviram R: Hemorrhagic corpus luteum is associated with ovarian edema. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006; 19: 325-27.
-