

ASPETTI NEUROBIOLOGICI E MODELLI INTERPRETATIVI DEL DOLORE PELVICO CRONICO E DEL DOLORE SESSUALE

Alessandra Graziottin

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica
H. San Raffaele Resnati, Milano - Professore a c. Scuola di
Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia - Università di Firenze e
Università di Parma - Co-Direttore Corso di Perfezionamento in
Sessuologia Medica, Università di Firenze

Esiste un consenso negli studi epidemiologici sulle differenze tra uomo e donna nella percezione del dolore (1). Le donne riferiscono livelli di dolore più intensi, hanno dolore più frequentemente, hanno dolore in più parti del corpo e il dolore ha una durata maggiore che non nell'uomo. Esiste inoltre un numero maggiore di **malattie caratterizzate da dolore** che hanno una documentata **prevalenza nel sesso femminile** (2, 3). In particolare, sono nettamente più frequenti nelle donne le sindromi algiche addomino-perineali, per ragioni anatomiche, ormonali, e soprattutto legate alla riproduzione (1). Tra le cause di dolore pelvico-perineale cronico più frequenti nella donna vi sono la vestibolite vulvare (4-8), la cistite interstiziale (9), la dispareunia e i dolori sessuali (10-17), la sindrome da colon irritabile (18), la stipsi cronica (18) - che è presente nell'83,3% dei casi di vaginismo severo (19), la proctalgia fugax (18). L'etiologia di questi disturbi è multifattoriale. Spesso più cause interagiscono nella genesi della singola patologia. E più fattori rappresentano i denominatori comuni di quadri algici di diversa competenza specialistica, urologica, ginecologica, proctologica, fisiatrica, neurologica, anestesiologicala, sessuologica (5, 9-14, 18, 20, 21). **“Comorbilità”** è quindi la prima parola chiave per affrontare in modo efficace la diagnosi e la terapia del dolore pelvico cronico e del dolore sessuale.

Il ginecologo è uno degli specialisti che più frequentemente viene consultato per la diagnosi e la terapia del dolore pelvico cronico. Per missione, specializzazione, durata di rapporto terapeutico e conoscenza della donna nelle diverse fasi della vita, oltre che nei suoi rapporti di coppia e familiari, il ginecologo ha infatti conoscenza articolata dei diversi fattori - biologici, psicosessuali e relazionali - che possono concorrere sia al dolore pelvico, sia ad una soddisfacente o problematica vita sessuale. Di sua competenza è senz'altro la diagnosi e la terapia della dispareunia, la cui etiologia riconosce cause biologiche che egli ha la massima probabilità di saper riconoscere e curare (20). Sfortunatamente, la formazione tradizionale del ginecologo trascura ancora questo aspetto essenziale della salute e della qualità della vita delle donne. L'aggiornamento post-specialità sul dolore di pertinenza

ginecologica è quindi essenziale per rispondere in modo competente alla richiesta di aiuto da parte della donna.

Questo capitolo viene dedicato ad approfondire due aspetti principali:

1) **Aspetti neurobiologici e modelli interpretativi del dolore pelvico cronico**

- la neurobiologia delle differenze di genere nella percezione del dolore, specie in ambito ginecologico;
- il viraggio tra dolore nocicettivo, indicatore di danno, e dolore neuropatico, che diventa malattia in sé;
- interazioni tra aspetti biologici e aspetti psichici nella percezione del dolore;

2) **Disturbi da dolore sessuale nella donna**

- le cause principali di dolore sessuale nella donna;
- la semeiologia del dolore sessuale;
- le principali linee di terapia.

PARTE PRIMA: ASPETTI NEUROBIOLOGICI E MODELLI INTERPRETATIVI DEL DOLORE PELVICO CRONICO

Di essi fanno parte l'approccio neuroscientifico al dolore, la comprensione delle differenze tra uomo e donna nella percezione del dolore, la plasticità della fisiopatologia del dolore, con viraggio dal nocicettivo al neuropatico, la comprensione delle interazioni tra aspetti psichici e somatici nel dolore cronico.

a) **Neurobiologia delle differenze di genere nella percezione del dolore**

Il **dolore pelvico cronico** può essere definito come un **dolore ciclico o non ciclico**, spontaneo o provocato, **di 6 mesi o più di durata**, localizzato alla **pelvi anatomica**, di gravità tale da causare **disabilità funzionale** e richiedere **trattamento medico o chirurgico** (22).

È il motivo che induce al 10% delle visite ginecologiche in pazienti ambulatoriali, al 40% delle laparoscopie diagnostiche, e al 10-15% delle isterectomie (22).

Storicamente, la maggiore prevalenza delle sindromi algiche nella donna veniva attribuita a fattori **psicologici** (1). Tra questi:

- la maggiore tendenza delle donne a rivolgersi al medico lamentando dolori di diversa sede e intensità (1, 23, 24);
- la **comorbidità con disturbi affettivi, quali ansia e depressione**, più frequenti nella donna, e che sono caratterizzati anche da una maggiore frequenza di sintomi somatici associati (22-24). Va ricordato che il dolore è un grande divoratore di energia vitale, un aspetto questo spesso

trascurato dai medici. E' quindi comprensibile che il **dolore cronico comporti astenia e depressione**. In positivo, proprio la comorbidità psichica e neurobiologica tra dolore e depressione ha indotto a utilizzare con successo gli **antidepressivi** anche **per ridurre la percezione del dolore** (vedi paragrafo c).

Contribuiscono tuttavia alla maggiore prevalenza delle sindromi algiche nella donna anche fattori **biologici**, quali:

- le complicanze immediate e tardive del parto (dalla episiotomia-rrafia [10], ai prolassi, alle colpoplastiche, specie posteriori, iperzelanti [18]);
- i problemi ginecologici, di tipo infiammatorio, a etiologia molteplice (4-17);
- le componenti endocrine: gli estrogeni hanno un ruolo critico tra gli agonisti della degranolazione mastocitaria (24, 25) e questo può spiegare le riacutizzazioni ("flares") cicliche del dolore riportate da molte donne nella vestibolite vulvare (5), nella cistite interstiziale (9, 25) e in altre forme di dolore pelvico cronico. L'inflammazione mediata da stimoli neurogeni appare di crescente importanza nelle sindromi algiche pelviche croniche. Il Nerve Growth Factor (NGF), il fattore di crescita dei nervi, è una neurotrofina responsabile della proliferazione delle fibre nervose del dolore in corso di infiammazione cronica. Viene prodotto dal mastocita iperattivato, in quantità fino a 50 volte superiori al normale (9, 25). Il trattamento con antagonisti degli estrogeni, nel topo, riduce la produzione di RNA messaggero per l'NGF nella mucosa vescicale, che esprime recettori per gli estrogeni di tipo sia alfa, sia beta. Inoltre gli estrogeni possono modulare la infiammazione neurogena (in cui la degranolazione del mastocita è attivata per via retrograda dalle terminazioni nervose sensoriali) interagendo con altri fattori e cellule che partecipano alla infiammazione neurogena (25, 26).
- la vulnerabilità alla riduzione della soglia centrale del dolore, in risposta a stimoli algici cronici (6).

Le donne sono quindi più vulnerabili degli uomini al dolore acuto, intermittente e cronico (1-3, 9, 18). Tuttavia la storia personale e altre variabili relative al contesto affettivo e psicosociale possono grandemente modulare questa diversa vulnerabilità di genere (2). Va peraltro ricordato che le differenze di genere esistono anche nel modo in cui uomini e donne affrontano il dolore. Le donne usano più farmaci e sono più disponibili a cercare aiuto e a combinare diversi tipi di terapia. Mostrano inoltre un miglioramento più significativo con alcuni tipi di terapia particolari, per esempio con le terapie cognitive (1). Le donne, quindi, seppur più vulnerabili al dolore, mostrano una maggiore abilità nell'individuare le strategie farmacologiche, psicologiche e di supporto psicosociale, che le mettono in condizione di affrontarlo meglio (1-3).

b) Dolore nocicettivo e dolore neuropatico

Un aspetto peculiare, comune al dolore pelvico cronico e al dolore sessuale, quando esso sia causato dalla vestibolite vulvare, è il viraggio del dolore da nocicettivo a neuropatico: un concetto familiare agli esperti del dolore ma ancora poco conosciuto dagli specialisti di altra formazione (5, 27-32). Il meccanismo biologico che sottende questo viraggio viene definito “**neuroplasticità**” (27-30). Esso indica la capacità del sistema nervoso centrale e periferico di modificarsi continuamente. Questo avviene: a) a livello morfologico, delle connessioni dendritiche interneuronali e delle spine dendritiche, così come nella proliferazione delle fibre nervose del dolore, periferiche; b) a livello funzionale, neurochimico, neuroormonale e neurotrasmettitoriale. Ad esso corrispondono molteplici modificazioni psicologiche, affettive, comportamentali, adattative e nei meccanismi psichici con cui la donna affronta il dolore, che nell’insieme vengono indicate come “**psicoplasticità**” (5, 23, 24) .

Dal punto di vista clinico questo significa che mentre agli inizi il dolore è **nocicettivo**, ossia un segnale autoprotettivo, di danno da cui il soggetto dovrebbe cercare di allontanarsi, diventa poi **neuropatico**, ossia malattia per sé. L’incremento dei segnali del dolore, e la persistenza del loro arrivo al cervello, concorrono alla **riduzione della soglia centrale del dolore** (6) che è stata ben dimostrata. Non è ancora chiarito se questa riduzione sia presente prima dell’insorgenza del dolore cronico, costituendo un fattore di vulnerabilità o predisponente, o sia conseguente alla cronicità del dolore. La persistenza dei segnali algici può attivare una sorta di autostrada del dolore, caratterizzata da vie polisintattiche a bassa resistenza, in cui il segnale del dolore viaggia con velocità maggiore inondando il cervello e reclutando via via maggiori aree associative, in una sorta di “firing” crescente. Questo coinvolgimento può spiegare la **crescente centralità del dolore** nella vita delle persone affette da dolore cronico in generale, e da dispareunia cronica in particolare (5, 23, 24, 29, 33). Il coinvolgimento del lobo limbico può contribuire a spiegare la **crescente risposta emotiva** (affettiva nel linguaggio psichiatrico), caratterizzata da depressione anche severa. La persistenza del dolore può coinvolgere e iperattivare il sistema adrenergico, esasperando le modificazioni neurovegetative (27, 28) che possono concorrere a:

- **iperpercezione del dolore**, con crescenti **reazioni d’ansia** (23, 24, 33);
- un atteggiamento muscolare e **posturale generale di “difesa”** (come nel vaginismo, che condivide questa contrazione difensiva sia con la VV grave sia con la dispareunia intensa, anche ad altra etiologia) (5, 12, 14, 34). L’ipertonismo sistemico può associarsi ad **ipertonismo dell’elevatore**, che può presentare iperattività spontanea e inversione paradossale del comando, come è stato dimostrato nei casi di vaginismo severo (19). La persistenza della contrazione può causare dolore a genesi

- muscolare (“**mialgia**”) individuabile per la comparsa di punti di dolorabilità localizzata (“**tender points**”) o irradiata (“**trigger points**”) in cui il dolore, a partenza da punti elettivi, posti ad esempio sull’elevatore dell’ano, all’inserzione sulla spina ischiatica, si irradia poi in modo non metamerico verso la pelvi e/o i genitali esterni (5, 35);
- modificazioni **nella soglia sistemica del dolore** (6).

Quanto più il **dolore diventa neuropatico**, e quindi malattia in sé, tanto più tende a svincolarsi dai fattori precipitanti (infettivi, traumatici, chimici, fisici, allergici) che lo avevano causato. Tende inoltre a:

- **reclutare in attività** un numero crescente di **fibre del dolore A-delta e C**, che normalmente sono silenti (o dormenti). Il 70-80% delle fibre del dolore è infatti usualmente inattivo, e viene chiamato in attività dall’infiammazione tessutale acuta e, soprattutto, cronica (29, 30);
- **comportare il coinvolgimento algico di organi vicini**, attraverso l’interazione delle vie nervose del dolore, con un meccanismo definito di “cross-talk”, di dialogo neurochimico incrociato. Questo contribuisce a spiegare la perdita progressiva della localizzazione d’organo e il coinvolgimento graduale di più organi pelvici (9);
- **attivare l’infiammazione neurogena**, attraverso gli stimoli alla degranulazione mastocitaria che si muovono **per via retrograda lungo le fibre sensoriali** (9, 25, 27-30).

c) **Interazioni tra aspetti biologici e aspetti psichici nella percezione del dolore**




Una grande evoluzione concettuale ha avuto luogo nella seconda metà del secolo scorso, nell’interpretazione del dolore e delle componenti affettive - ansia e depressione - ad esso associate (36) (Tab. I). Dagli anni ’50 in poi, il **dolore** cronico, specie quando non associato a lesioni visibili, era visto come **sintomo di depressione**. Addirittura, si riteneva, che attraverso il **condizionamento operante**, il soggetto si condizionasse ad una maggiore percezione ed espressione del dolore, perché questo poteva comportare dei vantaggi psicologici secondari (per esempio, una maggiore attenzione nell’ambiente familiare, la possibilità di ridurre o evitare il lavoro, di modificare a proprio vantaggio le relazioni familiari, di evitare rapporti sessuali indesiderati e così via). Infine, si riteneva che gli stati psichici negativi, quali ansia e depressione, potessero aumentare la percezione del dolore, per esempio attraverso l’induzione di posture anomale e/o di eccessiva tensione muscolare.

Negli anni ’90, il concetto dominante era di “**amplificazione sintomatologica**” nella percezione del dolore, indotta dall’ansia e/o dalla depressione.

Infine, soprattutto dal 2000 in poi, è emerso con crescente evidenza il **modello neurobiologico**, che vede una stretta associazione tra dolore e stati

Tabella I

Neurobiologia del dolore cronico e della depressione associata:
evoluzione concettuale

1950-89	1990-1999	2000 in poi
 Depressione “mascherata” Dolore come sintomo di depressione Condizionamento operante Rinforzo e guadagni psichici secondari Lettura psicofisiologica Dolore causato da tensione muscolare	 Amplificazione dei sintomi Ansia e depressione aumentano la percezione e l’espressione del dolore	 Vie neurochimiche comuni La disregolazione nelle vie 5-HT e NE è implicata nella patogenesi sia della depressione, sia del dolore. Vie polisinaptiche comuni contribuiscono a comorbidità

Modificata da Gallagher Rm. Verma S. (1999) Managing pain and comorbid depression: a public health challenge. *Semin Clin. Neuropsychiatry* 4 (3): 203-220, 1999 (36)

affettivi, in primis depressione e ansia, perché entrambi questi sistemi **condividono vie polisinaptiche e utilizzano gli stessi neurotrasmettitori:** la 5-idrossitriptamina (5-HT) o serotonina, e la noradrenalina (NE).

Queste ultime acquisizioni costituiscono il **razionale per l’utilizzo dei modulatori dell’umore** (sia più antichi, quali la amitriptilina) sia più recenti, quali gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI), **per ridurre in parallelo sia la percezione del dolore, sia la depressione ad esso associata.** Risultati migliori si hanno con i principi attivi che combinino attività di modulazione serotoninergica e noradrenergica. Un aspetto questo di grande importanza per la pratica clinica (37).

Questo non significa negare che le componenti psicologiche possano avere una grande importanza nella percezione del dolore, specie cronico (16, 23, 24, 33).

Per comprendere meglio questo aspetto, è utile il concetto di **comportamento nei confronti della malattia** (“illness behaviour”). Esso indica tutti quei fattori che indicano il modo del/la paziente di vivere e di “rappresentare” il dolore. Si tratta di un insieme di fenomeni biologici e psicologici che stanno tra la nocicezione, ossia la serie di eventi biologici che avvengono nel tessuto in cui sia in atto un danno, e la percezione del dolore. L’illness behaviour valuta dunque **l’insieme delle modalità con cui il/la paziente percepisce e valuta un determinato sintomo e agisce (o non agisce) nei confronti di esso.** Esso è condizionato da cinque fattori principali (24):

- stato mentale del/la paziente
- relazioni familiari

- relazioni extrafamiliari
- occupazione professionale
- condotte particolari (relative al comportamento alimentare, ad alcolismo o tossicomanie).

Qualora il medico ipotizzi un'amplificazione del dolore su base psichica, può utilizzare la versione italiana dell' *Illness Behaviour Questionnaire*, un questionario autosomministrato ideato da Polowski e Spence (24), che attraverso un punteggio può aiutare nella diagnosi di componenti psicogene del dolore. L'obiettivo della diagnosi è la comprensione del **comportamento indotto dal dolore**, specie nella dimensione psichica. I fattori più importanti, in questo senso, sono: a) la personalità del/la paziente; b) l'ambiente e le esperienze familiari e culturali; c) l'apprendimento infantile nei confronti del comportamento verso il dolore; d) gli eventi attuali della vita del paziente; e) il livello di sostegno sociale; f) lo stato di sofferenza psichica.

Le principali differenze tra dolore a genesi biologica e dolore psicogeno sono riassunte in tabella II.

Tabella II
Confronto tra le principali caratteristiche del dolore psicogeno e del dolore somatico

DOLORE PSICOGENO	DOLORE SOMATICO
Usa una grande emozionalità nel descrivere il dolore	Descrive il dolore con maggiore precisione
Ha avuto pregresse privazioni affettive e/o violenze emotive o fisiche nell'infanzia	Usa termini di tipo sensoriale per descrivere il dolore
Può soffrire di insonnia e disturbi muscoloscheletrici	Tratta il dolore più come un sintomo che come malattia in sé
Tende alle somatizzazioni e ha avuto altre malattie di tipo psicosomatico	Identifica fattori (come il movimento o la postura o i rapporti) che aumentano o diminuiscono il dolore
Non riesce a identificare variazioni periodiche o discrete del dolore	Descrive variazioni periodiche discrete del dolore
Ha difficoltà interpersonali	Non ha difficoltà interpersonali

Modificata da Mombelli F. Il dolore psicogeno (2003). In Panerai AE e Tiengo MA (eds). *Le basi farmacologiche della terapia del dolore*. Milano, Edi-ermes, cap. 29, p. 527-536 (24)

Infine, fanno parte degli aspetti psichici del dolore le **modalità con cui il paziente affronta il dolore**: atteggiamento che può virare dal positivo, costruttivo, capace di sinergizzare con il medico per potenziare al massimo i benefici ottenibili con la terapia, al catastrofismo, sul versante opposto, in cui l'atteggiamento negativo dominante impedisce di apprezzare e valorizzare anche miglioramenti obiettivi.

Il medico, con un **atteggiamento di comprensione, di rispetto, di dolcezza, di gentilezza**, anche nei modi, nel tono di voce, nell'esame obiettivo - specie in caso di dolore pelvico cronico! -, nella gestione generale del rapporto

medico-paziente, può fare moltissimo per **alleggerire l'impatto del dolore pelvico cronico**, sia sul fronte somatico sia sul fronte psichico, di ogni singola donna che si rivolga alla sua attenzione per le cure appropriate. Purtroppo, atteggiamenti sbrigativi, pregiudizi, disinteresse verso il dolore, irritazione per la sua cronicità, scarsa attenzione alla semeiologia del dolore, eccessiva tendenza ad “operare”, spesso senza avere nemmeno compreso l'etiologia complessa del dolore, creano una barriera comunicativa che finisce per amplificare la risonanza psichica del dolore pelvico cronico, facendo sentire la donna ancora più sola e incompresa. Inoltre, diagnosi frettolose di dolore “psicogeno” la espongono all'aggressività del partner e della famiglia, stanchi di peregrinare da un medico all'altro sentendosi dire che “il dolore è tutto nella sua testa”. La diagnosi di “componenti psicogene del dolore” deve quindi essere attenta e scrupolosa, fatta per esclusione, e comunque integrata con la diagnosi accurata di tutte le componenti biologiche, multifattoriali, che lo sottendono.

In pratica, il messaggio cardinale è uno solo: **raramente il dolore è puramente psicogeno** (lo è, di fatto, solo il dolore da lutto). In tutti gli altri casi, **le cause biologiche del dolore vanno riconosciute e trattate, nella loro complessità somatica e neuropsichica.**

PARTE SECONDA: I DISTURBI DA DOLORE SESSUALE NELLA DONNA

Il ginecologo (°) dovrebbe essere il medico di elezione per la diagnosi e la cura dei disturbi sessuali femminili, nelle loro componenti biologiche (5, 11-14, 20). Il suo ruolo è essenziale, anche per l'alto numero di donne che soffrono di dispareunia nel corso della loro vita. La dispareunia colpisce il 15-19% delle donne in età fertile (38), fino al 33-39% (39) di quelle in post-menopausa. Solo recentemente la dispareunia ha ricevuto una maggiore attenzione medica da parte dei clinici (4-8, 10-17, 19-22, 39-43).

a) Cause di dolore sessuale nella donna

Verranno qui riassunte le ultime acquisizioni fisiopatologiche sulla genesi del dolore coitale nella donna, focalizzandoci sulla dispareunia, e sugli elementi semiologici utili per una diagnosi etiologica multifattoriale e differenziale rispetto ad altre cause di dolore. Fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento del dolore sessuale devono essere riconosciuti e trattati (5). Particolare attenzione verrà posta ad utilizzare un iter clinico familiare al ginecologo, così da ottimizzare l'integrazione dei nuovi elementi conoscitivi con la solida base fisiopatologica e semeiologica che egli già possiede.

(°) Il termine “ginecologo” si riferisce per brevità a specialisti di ambo i sessi.

CLASSIFICAZIONI

Le due più recenti classificazioni dei disturbi sessuali caratterizzati da dolore sono riportate in tabella III (44, 45). Accanto alla definizione, entrambe sottolineano l'importanza di approfondire:

- a) **il tempo d'insorgenza:** fin dall'inizio della vita sessuale (lifelong, o primario) o acquisito dopo un periodo di normale vita sessuale (acquisito), definendo in tal caso le circostanze di comparsa e di mantenimento del sintomo, secondo la donna e il partner, se presente alla consultazione;
- b) **la relazione tra sintomo e contesto:** se il dolore è presente sempre e con qualsiasi partner (generalizzato) o solo in alcune situazioni (situazionale), che in tal caso vanno specificatamente indagate;

Tabella III

Classificazione dei disturbi sessuali caratterizzati da dolore

La classificazione dei disturbi sessuali femminili (FSD, Female Sexual Dysfunctions), elaborata durante la Prima Consensus Conference dell'ottobre 1998 (44), così descrive i diversi aspetti del dolore coitale:

Dispareunia, descritta come un dolore genitale ricorrente o persistente che compare durante il rapporto sessuale;

Vaginismo, che indica uno spasmo involontario ricorrente o persistente della muscolatura del terzo vaginale inferiore, che interferisce con la penetrazione vaginale, (associato o meno ad un variabile grado di fobia della penetrazione);

Disturbi sessuali non coitali caratterizzati da dolore (per esempio la clitoralgia o il dolore al vestibolo vulvare durante il petting).

Dal punto di vista semeiologico, di questi disturbi è essenziale precisare:

- il tempo d'insorgenza, primario (lifelong) o acquisito (acquired)
- la relazione tra sintomo e contesto: generalizzato o situazionale
- l'etiologia: "organica, psicogena, mista, sconosciuta".

La seconda Consensus (2003) ha così modificato le definizioni (45):

Dispareunia: Persistente o ricorrente dolore genitale durante i tentativi di penetrazione o durante la penetrazione completa vaginale nel rapporto sessuale.

Vaginismo: Persistente o ricorrente difficoltà della donna ad accettare la penetrazione vaginale del pene, di un dito o di un oggetto, nonostante l'espresso desiderio della donna di farlo. Ci sono spesso un evitamento fobico e una paura anticipatoria del dolore. Anomalie anatomiche o altre anomalie fisiche devono essere escluse o trattate.

Per ogni disturbo, è necessario specificare:

- a) se sia presente fin dall'inizio della vita sessuale (lifelong) o acquisito (acquired)
- b) se sia generalizzato o situazionale
- c) quale sia il livello di stress emotivo associato al disturbo: assente, lieve, medio, grave
- d) quale sia la causa: biologica, psicogena, mista.

- c) **l'etiologia: "organica, psicogena, mista, sconosciuta"**. Da notare che questo sottogruppo diagnostico, di vitale importanza per la diagnosi e la terapia, non era nemmeno citato nelle precedenti classificazioni (ICD-10 e DSM-IV), in cui venivano discussi solo gli aspetti "psicogeni" della dispareunia. Solo nella classificazione di Basson et al. del 2000 è stata finalmente indicata l'importanza di una *diagnosi medica del dolore* che compare in un contesto sessuale. Di fatto la precisazione etiologica è indispensabile per orientare in modo mirato la diagnosi, la prognosi e la terapia;
- d) **il livello di stress** ("distress") che il sintomo comporta, aspetto sottolineato nell'ultima classificazione (45).

La seconda consensus ha modificato le definizioni (45), abolendo i disturbi sessuali non coitali e, sfortunatamente, eliminando il concetto di contrazione muscolare dal vaginismo "perché non sussiste evidenza scientifica sufficiente che sostanzia questa affermazione". Uno studio recentemente pubblicato mostra invece come il 77,7% delle donne affette da vaginismo severo, esaminate con elettromiografia ad ago, presenti iperattività spontanea del muscolo elevatore dell'ano, cui corrisponde lo spasmo dell'elevatore valutato clinicamente. Lo studio evidenzia inoltre come queste pazienti non siano in grado di rilassare volontariamente il muscolo, che anzi, contrariamente a quanto succede in donne sane, presenta un incremento dell'attività muscolare quando la donna spinge (19). Dato questo che indica come, almeno nel vaginismo severo, sia presente un'alterazione primaria neuromuscolare, su probabile base neurodistonica, variamente associata ad "arousal", ad iperattività muscolare di difesa, a volte alla sola idea della penetrazione (34).

SEDE DEL DOLORE E CAUSE DELLA DISPAREUNIA

L'etiologia della dispareunia, nella maggior parte dei casi, è:

- a) **multifattoriale**, in quanto a questo sintomo possono concorrere fattori biologici, psicosessuali e relazionali (o contesto dipendenti, in senso lato) (4-8, 10-17, 19-22, 39-43);
- b) **multisistemica**: nel senso che la complessa funzione sessuale richiede l'integrità di molteplici sistemi: nervoso (29, 30), specie nel sistema del dolore centrale (6) e periferico (8, 46, 47), endocrino (5, 11-14), vascolare (43, 48), immunitario (49), muscolare (17, 35); nonché l'integrità degli ecosistemi colonico e vaginale (50, 51). Il dolore stesso coinvolge molteplici sistemi biologici (27-33);
- c) **complessa**, nel senso che la risultante funzionale e di vissuto complessivo è più della somma delle singole parti, biologiche, psicosessuali e relazionali.

Sede e caratteristiche di insorgenza del dolore coitale sono i più forti

fattori predittivi della sua etiologia (52, 53), come del resto succede per il dolore in ogni campo della medicina.

In relazione alla **sede del dolore**, distinguiamo dunque tre tipi di dispareunia:

- **introitale o superficiale**
- **mediovaginale**
- **profonda.**

La dispareunia introitale e mediovaginale sono spesso associate. La donna le assimila in genere in un comune “dolore all’inizio del rapporto”. Riconoscono molti fattori etiologici in comune. Tuttavia merita tenerle separate dal punto di vista semeiologico e della correlazione etiologica, in quanto la dispareunia medio-vaginale ha elettivamente un’etiologia legata alla contrazione difensiva dell’elevatore dell’ano, che deve essere tenuta distinta, anche dal punto di vista terapeutico, dalla dispareunia introitale. La dispareunia profonda ha in genere cause diverse.

Per ragioni didattiche e di comunanza fisiopatologica l’etiologia della dispareunia superficiale e mediovaginale vengono trattate insieme. Le cause di dispareunia profonda vengono discusse in un paragrafo a sé.

Le cause principali della **dispareunia superficiale introitale e mediovaginale** possono essere **biologiche, psicosessuali e relazionali**. Per chiarezza didattica queste tre classi etiologiche vengono tenute distinte, anche se nella realtà clinica sono **spesso intrecciate**, specie quando la dispareunia è cronica (Tab. IV).

A) Cause biologiche

a) di dispareunia superficiale e mediovaginale:

- **infettive/infiammatorie:** vestiboliti vulvari (VV), vulviti, cistiti post-coitali. Nelle pazienti affette da dispareunia con VV seguite al nostro Centro San Raffaele Resnati di Milano, il 58,1% presenta una anamnesi di candida cronica, il 33,9% di infezioni batteriche e/o vaginosi recidivanti, da Gardnerella in primis, l’11,3% da Papillomavirus vulvare, usualmente già trattato altrove con diatermocoagulazione o laserterapia (54). Queste patologie possono riconoscere denominatori comuni etiologici, usualmente secondari al trauma “meccanico” del rapporto quando l’eccitazione è scarsa (5, 12, 14, 55, 56), quando l’elevatore dell’ano è teso e contratto (14, 17, 35) e/o quando l’ipoestrogenismo aumenta la vulnerabilità della mucosa vaginale, uretrale e vescica, specie a livello del trigono (39, 57). Sulla mucosa vestibolare, vaginale o uretrale lesa dal microtraumatismo meccanico si possono poi impiantare anche i germi banali dell’ecosistema vaginale, saprofiti patogeni di provenienza intestinale, o miceti del tipo Candida, la cui presenza irritativa ulteriormente potenzia la risposta infiammatoria locale. La presenza di tessuto cavernoso nel terzo esterno dell’uretra spiega perché

Tabella IV
Principali cause di dispareunia

<p>A) Cause biologiche</p> <p>a) di dispareunia superficiale e/o mediovaginale</p> <ul style="list-style-type: none"> • infettive/infiammatorie: vulviti, vestiboliti vulvari, vaginiti • ormonali: atrofie e distrofie vulvo-vaginali • anatomiche: imene cribroso, fibroso, agenesia vaginale • muscolari: ipertono levatore • iatrogene: episiotomia, colpoplastica, chirurgia oncologica • neurologiche, incluso il dolore neuropatico • connettive e immunitarie • vascolari: diabete, aterosclerosi <p>b) di dispareunia profonda</p> <ul style="list-style-type: none"> • endometriosi • malattia infiammatoria pelvica (PID) • varicocele pelvico • dolori riferiti • esiti di radioterapia pelvica e endovaginale • sindrome da intrappolamento dei nervi pudendi
<p>B) Cause psicosessuali</p> <ul style="list-style-type: none"> • comorbidità con disturbi del desiderio e dell'eccitazione • pregresse molestie e abusi sessuali • disturbi affettivi: depressione e ansia • catastrofismo come modalità psicologica dominante
<p>C) Cause relazionali</p> <ul style="list-style-type: none"> • mancanza di intimità emotiva • preliminari inadeguati • conflitti coniugali e abusi verbali e fisici da parte del partner • insoddisfazione sessuale e conseguente inadeguata eccitazione • scarsa compatibilità dimensionale anatomica genitale • problemi sessuali del partner, incluse anomalie anatomiche (recurvatum)

Modificata da A. Graziottin, Il ginecologo e la dispareunia, in Leiblum S. e Rosen R. (eds) Principi e pratica di terapia sessuale, Ed. italiana aggiornata a cura di Alessandra Graziottin, CIC edizioni internazionali, Roma, 2004, p. 248-267, con autorizzazione

l'inibizione riflessa dell'eccitazione, secondaria al dolore, possa aumentare anche la vulnerabilità uretrale al trauma (58). Anche cause infiammatorie posteriori, quali ragadi o tromboflebiti emorroidarie (18), possono attivare una contrazione riflessa del muscolo elevatore dell'ano, contrazione che diventa cofattore di dolore alla penetrazione. **La vestibolite vulvare è la causa più frequente di dispareunia introitale e mediovaginale cronica in età fertile.** Essa comporta una specifica patologia dei sistemi del dolore, con proliferazione delle terminazioni nervose del dolore nel vestibolo vulvare (8, 46, 47) e abbassamento della soglia sistemica del dolore (6). Come anticipato, il dolore vira da **nocicettivo**, e quindi indicatore di un danno in corso, come succede in corso per esempio di flogosi acute, a dolore di tipo **neuropatico**, generato cioè all'interno delle stesse vie e centri del dolore (5, 27-32). Questo spiega la crescente attenzione diagnostica e terapeutica al dolore come

- elemento principe della dispareunia, al pari delle componenti sessuali;
- **ormonali:** (perdita di estrogeni e di androgeni), con conseguenti distrofie vulvo-vaginali e difficoltà di eccitazione (arousal) genitale, dei tessuti vascolari perivaginali, prevalentemente estrogeno dipendenti (11-14, 20, 39), e/o dei corpi cavernosi clitorideo e bulbo-vestibolari, prevalentemente androgeno-dipendenti, in cui l'involuzione interessa sia le componenti vascolari dei corpi cavernosi (48), sia le strutture mucocutanee (39, 59 - 61). La misurazione del pH vaginale, che in condizioni di ipoestrogenismo si muove dal normale pH 4 fino a pH 7 nelle amenorree persistenti giovanili e nella post-menopausa, è il miglior indicatore di impregnazione estrogenica tissutale che il ginecologo possa avere in ambulatorio (39, 51).
 - **muscolari:** ipertono, mialgia tensiva del pavimento pelvico (5, 12, 14, 18, 35);
 - **iatrogene:** effetti collaterali della chirurgia perineale, episiotomia-rrafia, in primis (10) nonché colpoplastiche anteriori e posteriori, e pelvica (13, 18);
 - **neurologiche:** neuropatie sistemiche e periferiche (18);
 - **connettive e immunitarie:** sindrome di Sjogren (49);
 - **vascolari,** sia per effetto di fumo, ipercolesterolemia, ipertensione (43), che possono causare difficoltà di eccitazione con conseguente secchezza vaginale, sia per più drastici danni vascolari iatrogeni, per esempio in corso di radioterapia pelvica (13).

b) di dispareunia profonda:

- **endometriosi** (41, 64);
- **malattia infiammatoria pelvica (PID)** (20);
- **varicocele pelvico** (12, 20);
- **dolori riferiti,** soprattutto a genesi mialgica da trigger points, specie sull'elevatore (20, 35);
- **esiti di radioterapia** (13, 63);
- **sindrome da intrappolamento dei nervi cutanei addominali (ACNES) e pelvici** (62).

Prima di dichiarare che "il dolore è psicogeno", o che è "tutto nella testa della signora" queste molteplici cause di dispareunia superficiale e/o profonda dovrebbero essere escluse, sia con **un'accurata anamnesi**, sia con un attento esame obiettivo volto a riconoscere e descrivere accuratamente nella singola donna la **mappa del dolore** (20, 56).

B) Cause psicosessuali

- **comorbidità con altri disturbi sessuali femminili:** la dispareunia superficiale presenta spesso una comorbidità con altri disturbi sessuali; con il vaginismo, quando il dolore è presente fin dall'inizio della vita sessuale. Il vaginismo potrebbe essere responsabile della dispareunia primaria (lifelong), come emerge nel 29% delle pazienti con VV nella

casistica personale (55) in cui non è così severo da impedire del tutto la penetrazione, ma è sufficiente a causare dolore coitale, aumentando la vulnerabilità della mucosa introitale alle microabrasioni che poi, infettate dai germi vaginali, possono contribuire all'insorgere della vestibolite vulvare. Scarso o assente desiderio e disturbi dell'eccitazione, possono essere antecedenti al dolore (primari o lifelong, come dichiarato rispettivamente dal 22,68% e dal 17,7% delle pazienti affette da dispareunia da vestibolite vulvare) (55). La caduta secondaria o acquisita del desiderio e dell'eccitazione a causa del dolore sono invece riportati rispettivamente dal 58,06% e dal 50,0% delle pazienti con dispareunia da VV. I disturbi dell'orgasmo fin dall'inizio della vita sessuale sono riportati dal 17,7% delle donne con dispareunia e VV; sono acquisiti nel 40,3% (55). La comorbilità con disturbi del desiderio e dell'eccitazione è spesso associata anche alla dispareunia profonda da causa biologica, per l'effetto inibitorio che il dolore sessuale ha su ogni dimensione della funzione sessuale;

- **molestie sessuali nell'infanzia o adolescenza:** sono riportate dal 24,19% delle nostre pazienti affette da dispareunia e VV; di esse circa un quarto (6,45%) riporta abusi di tipo penetrativo (55);
- **disturbi affettivi**, quali l'ansia e la depressione (23, 24, 33) che possono concorrere sia all'aumentata percezione del dolore, sia alla secchezza vaginale attraverso l'inibizione dell'eccitazione e della lubrificazione, aumentando così la vulnerabilità della mucosa ai microtraumi coitali (5, 12, 14, 20, 21);
- **catastrofismo** come modalità di "coping", ossia come meccanismo di risposta psicologico dominante nei confronti del dolore (33).

Nella realtà clinica, aspetti biologici e psicosessuali sono di regola intrecciati. Quello che varia è la proporzione relativa, il peso specifico di ciascuna variabile nel quadro clinico che ogni donna porta in consultazione.

C) Cause relazionali: possono contribuire al persistere e all'aggravarsi della percezione del dolore, e al peggioramento della dispareunia stessa:

- **mancanza di intimità emotiva** (44, 45),
- **relazioni conflittuali** con conseguente tensione fisica ed emotiva (20, 65);
- **resistenza ad avere rapporti in contesti affettivi deludenti** (44, 45);
- **problemi sessuali del partner stesso**, anche di tipo anatomico, quali il recurvatum congenito o acquisito (65).

I fattori psicosessuali e relazionali si traducono sempre in alterazioni neurobiologiche per la interdipendenza tra psicoplasticità e neuroplasticità: non c'è espressione psichica senza che milioni di neuroni interagiscano tra loro (66, 67). Per esempio, la paura del dolore può inibire la disponibilità sessuale, attraverso la frenata che il sistema dell'ansia-paura esercita sui circuiti

appetitivi del desiderio, e l'iperattivazione parallela del sistema adrenergico, che inibisce l'eccitazione genitale attraverso la vasocostrizione.

Fisiopatologia del dolore cronico nella vestibolite vulvare

La **vestibolite vulvare (VV)** è la **causa più frequente di dispareunia introitale cronica in età fertile**. Merita di essere esaminata in maggiore dettaglio dal punto di vista fisiopatologico, in quanto riassume bene: a) la complessità dei fattori interagenti nella genesi del dolore; b) i diversi protagonisti che ad esso concorrono e che si modificano nel tempo, sia nella vestibolite sia nella associata dispareunia cronica; c) il progressivo viraggio del dolore da nocicettivo, indicatore di danno in corso da cui l'organismo dovrebbe cercare di sottrarsi, a neuropatico, in cui il dolore si genera da solo nelle vie e nei centri del dolore. Aspetto questo del tutto peculiare nell'ambito delle diverse cause di dispareunia.

La VV è un'entità clinica caratterizzata da tre sintomi principe: 1) dolore acuto vestibolare ad ogni tentativo di penetrazione; 2) dolorabilità alla pressione localizzata al vestibolo vaginale. Il dolore è massimo alle 5 e alle 7 se si guarda l'entrata vaginale come il quadrante di un orologio; 3) eritema di vario grado limitato al vestibolo vaginale (40). A questi sintomi va aggiunto il variabile grado di contrazione difensiva dell'elevatore dell'ano, che, se cronica, può originare una mialgia, una dolorabilità elettiva a livello dell'inserzione dell'elevatore sulla spina ischiatica, bilateralmente (5).

a) Aspetti multisistemici nel dolore cronico vestibolare

Come malattia multisistemica, la VV coinvolge:

- **la mucosa del vestibolo vaginale** (4, 5, 40), che diventa sede di un'intensa risposta infiammatoria mediata dal **mastocita**. Questa cellula è la grande regista degli scambi tra sistema nervoso e immunitario. Il mastocita iperattivo (up-regulated) produce in quantità aumentate chinine, sostanza P e altri mediatori dell'infiammazione, che causano edema, gonfiore e bruciore locale (4, 5, 8, 12, 14, 46, 47);
- **il sistema immunitario**, in cui il mastocita gioca il ruolo principe. Esso produce infatti Nerve Growth Factor (**NGF**), il fattore di crescita dei nervi scoperto da Rita Levi Montalcini, che può essere responsabile della **proliferazione delle terminazioni nervose del dolore nell'area infiammata** (26, 46, 47). Questa proliferazione, fino a dieci volte la norma (Bohm-Starke 2001), è responsabile dell'**iperalgisia** riferita dalla donna: il tocco leggero viene percepito come insopportabile. Le fibre proliferano inoltre verso la superficie della mucosa: questo spiega il **viraggio della sensazione da tattile a dolorosa**, con le caratteristiche del bruciore urente. Un fenomeno che viene definito "**allodinia**". In entrambi i casi la signora non "inventa" il dolore, che è invece espressione di ben precisi meccanismi nervosi e percettivi (46, 47);

- **il sistema nervoso**, specie nelle vie e nei centri del dolore (vedi paragrafo su dolore nocicettivo e neuropatico) (5, 29-32);
- **il sistema muscolare**: il dolore usualmente attiva la contrazione difensiva nell'area dolente, per proteggere i tessuti da ulteriore trauma e dolore. Nel pavimento pelvico, la contrazione difensiva dell'elevatore dell'ano, se persistente in risposta alla VV e al dolore, può dar luogo ad una franca mialgia (5, 17, 35). La contrazione difensiva dell'elevatore è responsabile della dolorabilità mediovaginale, che può essere evocata con una leggera pressione del dito indice all'inserzione dell'elevatore sulla spina, bilateralmente. Si parla di **“tender points”** di punti di dolorabilità localizzata, se il dolore rimane limitato alla sede di pressione. Si parla invece di **“trigger points”**, se il dolore dal sito di pressione si irradia alla pelvi o ai genitali esterni (35). La contrazione difensiva dell'elevatore può essere presente fin dall'inizio della vita sessuale, in tal caso in comorbidità con il vaginismo, o acquisita, in risposta al persistente dolore introitale e alla dispareunia;
- **il sistema vascolare**, del pari ben attivato: l'eritema vestibolare è epifenomeno della vasodilatazione superficiale mediata dal peptide correlato al gene della calcitonina (Calcitonin Gene-related Peptide) (46) liberato dai nocicettori C meccanosensibili, che può causare vasodilatazione e picchi di dolore riflessi anche a livelli molto bassi di attività.

b) Semeiologia della dispareunia

Sede e caratteristiche del dolore, e caratteristiche di comparsa del medesimo, sono i fattori predittivi più importanti della **etiologia organica** della dispareunia, come già anticipato (52, 53). Anamnesi accurata ed esame obiettivo attento a diagnosticare e descrivere accuratamente la **“mappa del dolore”** (56) sono essenziali per la diagnosi, che **deve indagare**:

1) dove la signora prova dolore, esaminando con cura i possibili punti di dolore in sede:

- **introitale**: da vestibolite, vaginismo, iperalgesia neurogena del pudendo, cicatrici episiotomiche retraenti, esiti iatrogeni di chirurgia vaginale (colpoplastica iperzelante), vulvodinia (4, 5, 40);
- **medio vaginale-laterale**: da ipertono dell'elevatore fino a mialgia con tender e/o trigger points. Un dolore mialgico con tender points è stato diagnosticato nel 66,12% delle nostre pazienti con dispareunia e VV (56);
- **medio vaginale-anteriore**: da cistalgia, trigonite, uretrite. Il dolore sulla parete vaginale anteriore, in corrispondenza della zona trigonale e uretrale, è stato evocato con la palpazione nel 20,96% delle pazienti con VV (56);
- **introitale e mediovaginale posteriore**: da ragadi, esiti iatrogeni di emorroidectomia, anismo (18);

- **vaginale profonda:** da endometriosi, PID, dolori riferiti mialgici ecc.);

2) **l'intensità del dolore**, valutato mediante **scala analogica da 0 a 10** (il peggior dolore mai avvertito) riportandolo in cartella con le indicazioni numeriche di intensità, nei punti di maggiore dolorabilità (per esempio alle 5 e alle 7, all'introito, nella VV e mediovaginali laterali, bilateralmente, in caso di mialgia associata). Questo permette di monitorare nel tempo l'andamento della sensibilità algica. Può essere utile suggerire alla donna di tenere un **diario del dolore**, in particolare quando vengono riferite esacerbazioni della dispareunia in fase premenstruale (come succede in un sottogruppo di pazienti affette da VV).

3) **quando prova dolore:** se al momento dell'inizio della penetrazione (tutte le cause di dolore introitale summenzionate), durante la penetrazione (mialgia dell'elevatore) o a penetrazione completa (verificare anche cause profonde di dispareunia e qualità dell'eccitazione).

4) **quanto a lungo prova dolore:** se solo durante il coito oppure anche dopo il rapporto, fino a due, tre giorni dopo o più. Sintomo che, insieme alla sede introitale del dolore, suggerisce immediatamente la presenza di vestibolite vulvare.

5) **quali sono i sintomi associati:** a) urinari (dal bisogno di urinare dopo il rapporto, riferito dall'80% delle donne, (46, 47); ai sintomi uretralgici o cistitici riferiti nel 38,7% dei nostri casi (56); b) intolleranza alla frizione sui vestiti o stimolazioni manuali durante il petting (nel 56% dei nostri casi) (56); c) intolleranza all'inserimento di un tampone per la protezione intima mestruale (nel 43% dei nostri casi) (56); d) comparsa di dolore con le stesse caratteristiche della dispareunia durante la visita ginecologica (90% dei casi) che rappresenta quindi uno strumento diagnostico prezioso nella maggioranza delle pazienti (55).

L'esame obiettivo, finalizzato a riconoscere la **“mappa del dolore”** quantizzando l'intensità del medesimo in ogni punto, consente di completare la diagnosi e di definire l'etiologia, la prognosi e la terapia della dispareunia.

c) **Prospettive terapeutiche**

L'etiologia della dispareunia è multifattoriale e multisistemica. La terapia andrà quindi indirizzata a trattare le diverse componenti etiologiche. I principi di trattamento multimodale della vestibolite vulvare sono stati riassunti in tabella V ed esemplificano la modalità complessa conservativa con cui il dolore deve essere considerato e trattato (68). La gradualità e molteplicità di trattamento può essere esemplificata in tre fasi:

1) cura delle cause biologiche attuali di dolore:

a) infettive: 1) prevenzione e cura delle micosi recidivanti; 2) prevenzione e cura delle vaginosi batteriche, mediante mantenimento di adeguato pH acido vaginale (con terapia estrogenica, topica, in caso di pH elevato da ipostrogenismo), oppure con ovuli vaginali di acido borico (che liberando acqua ossigenata hanno anche azione litica sulle spore di Candida) (5) oppure di vitamina C;

b) infiammatorie: la riduzione della degranolazione del mastocita iperattivo è un'altra promettente linea di intervento. L'inibizione può essere ottenuta: a) mediante antidepressivi, come l'amitriptilina, che accanto all'azione centrale ha mostrato un'azione antalgica periferica grazie alla inibizione appunto della degranolazione mastocitaria (5, 25, 26, 37); b) sostanze come le ALIAMidi, che in modelli sperimentali hanno dimostrato di poter indurre una inibizione della degranolazione del mastocita iperattivo (26, 69, 70) tipico sia della VV sia di una condizione affine, la cistite interstiziale. E' stata anche dimostrata la riduzione della produzione di NGF da parte del mastocita, grazie all'azione antagonista delle ALIAMidi sui recettori cannabinoidi (CB2) del mastocita stesso (71); **c) microtraumatiche**, specie da coito. L'astensione dalla penetrazione (suggerendo altre forme di intimità sessuale) dovrà essere raccomandata finché la valutazione dell'intensità del dolore nei diversi punti algici non sarà ridotta. La ripresa andrà poi aiutata da specifica terapia sessuologica, con coinvolgimento del partner (5, 20);

d) mialgiche, legate all'ipertono situazionale o persistente dell'elevatore dell'ano. Procedendo dai casi più lievi ai più impegnativi, il rilassamento del muscolo può essere ottenuto: 1) con **automassaggio e stretching dei muscoli perivaginali**, che la donna può effettuare da sola, a casa, nelle forme medio-lievi (5, 12, 13); 2) con **riabilitazione fisioterapica dell'elevatore** dell'ano (16); 3) con **biofeedback elettromiografico dell'elevatore** dell'ano, inteso ad acquisire la capacità di rilassare volontariamente il muscolo stesso (7, 42), in caso di mialgia intensa e persistente; 4) con **l'iniezione di tossina botulinica**, che è stata proposta nei casi di ipertono stabile dell'elevatore, spesso associato a cause miogene e/o a dispareunia fin dall'inizio della vita sessuale, condizioni che si sono poi complicate con la comparsa della vestibolite vulvare (Bertolasi, comunicazione personale, 2003). Il rilassamento muscolare può spezzare il circolo vizioso, sia eliminando la causa miogena di dolore, sia consentendo una migliore perfusione vascolare tissutale; 5) con **terapie cognitivo/comportamentali** (7);

Tabella V
Cura delle cause fisiche di dipareunia

a) Cause infiammatorie (mediate dall'iperreattività del mastocita)

- Modulazione farmacologica dell'iperreattività del mastocita:
 - *con antidepressivi: amitriptilina
 - *con gel di aliamidi
- Riduzione dei fattori agonisti che causano la degranolazione del mastocita:
 - *vaginiti da candida e gardnerella
 - *microtraumi della mucosa: da penetrazione
da stili di vita inappropriati
 - *allergeni/sostanze chimiche
 - *agenti fisici
 - *stimoli neurogeni

b) Cause muscolari (mediate dall'iperreattività muscolare locale)

- Automassaggio e stretching
- Riabilitazione fisioterapica del muscolo elevatore
- Biofeedback elettromiografico
- Tossina botulinica

c) Cause neurologiche (mediate dall'iperreattività del sistema del dolore)

- Analgesia sistemica
 - *amitriptilina
 - *gabapentin
 - *pregabalin
- Analgesia locale
 - *elettroanalgesia
 - *blocco del ganglio impari
- Terapia chirurgica: vestiblectomia (?)

d) Cause ormonali

- Terapie ormonali
 - *locali: estrogeniche vaginali
con testosterone sulla vulva
 - *sistemiche: con terapie ormonali sostitutive

Modificata da A. Graziottin, *Il dolore segreto*, Mondadori, p. 267 (81)

e) **ormonali**, soprattutto quando la dispareunia compare in post-menopausa, con:

- **terapie locali vaginali estrogeniche** (39, 57), per migliorare la componente biologica dell'eccitazione genitale. Compresse vaginali di 17-beta estradiolo si sono dimostrate efficaci come la crema vaginale di estrogeni coniugati nel ridurre la distrofia vaginale, e con migliore compliance dato il significativo minor numero di effetti collaterali (72). Lo studio prospettico multicentrico di Simunic e collaboratori (2003), controllato verso placebo ha dimostrato come l'applicazione bisettimanale in vagina di due compresse di 17-beta estradiolo per un anno riduca non solo i sintomi di atrofia vaginale (vaginiti recidivanti, secchezza vaginale, e *dispareunia*) nell'85% delle donne trattate, ma anche i paralleli disturbi vescicali (disuria, cistiti recidivanti, vescica iperattiva e incontinenza da urgenza) nel 51% delle donne trattate (57). Questo indica come un trattamento etiologicamente mirato possa correggere il denominatore comune di molteplici patologie distrettuali uroginecologiche e sessuali, correggendo quindi un'importante comorbidità sia medica, sia sessuale;
- **terapie locali androgeniche**, quando la dispareunia è associata a lichen sclerosus (61) e/o quando la signora riporta una comorbidità di disturbo dell'eccitazione clitoridea con difficoltà orgasmiche (21, 39);
- **terapie ormonali sostitutive sistemiche (HRT)**, preferendo le combinazioni contenenti androgeni (73), principi attivi con azione anche androgenica, quali il tibolone (74) o terapie sostitutive orali con progestinici ad azione androgenica, quali il noretisterone acetato (NETA). I cerotti a base di testosterone sono in fase di completamento degli studi, molto promettenti (75). L'HRT topica e/o sistemica va anche prescritta nei casi di esiti chirurgici e/o radioterapici dopo terapia per carcinoma squamoso cervicale in cui la dispareunia riconosce molteplici cause biologiche (13, 63) (con l'eccezione quindi dell'adenocarcinoma endometriale e cervicale!)

f) **legate a iperalgesia, con diversi livelli di intervento, sistemici e locali:**

- i) **a livello sistemico**, antidepressivi triciclici (amitriptilina) sono stati proposti per la loro capacità sia di ridurre l'amplificazione centrale del dolore (29, 30, 37), sia per l'azione periferica di inibizione della degranulazione mastocitaria, che a sua volta concorre alla cronicizzazione del dolore; analgesici centrali più importanti quali il gabapentin o il pregabalin (31, 32, 37) sono riservati ai casi di dolore urente non più controllabile con le altre terapie;

ii) **a livello locale: l'elettroanalgesia** si è dimostrata utile nel ridurre la sensazione periferica del dolore (76); la **vestiblectomia** è stata in passato utilizzata nei casi in cui tutte le terapie summenzionate avevano fallito (77); la **terapia antalgica**, sistemica e locale, più conservativa rispetto alla vestiblectomia, finalizzata ad ottenere sia una riduzione dell'amplificazione centrale del dolore, sia una riduzione dell'input periferico, mediante blocco anestetico, selettivo e reversibile del cosiddetto ganglio impari (31, 32);

2) cura delle cause psicosessuali di dolore, con recupero o prima esperienza del piacere coitale: si tratta di terapia eminentemente sessuologica (5, 16). Per questo nell'anamnesi è essenziale specificare la qualità della sessualità, il tipo di problemi e di eventuale comorbidità (disturbi del desiderio, dell'eccitazione, dell'orgasmo) associata nelle forme di dispareunia presenti invece fin dall'inizio della vita sessuale o, nelle forme acquisite, la qualità della sessualità prima della comparsa della dispareunia. Questa parte della terapia si avvale di presidi diversi:

- **terapia sessuologica comportamentale e riabilitativa**, finalizzata a riesplorare il potenziale di piacere e rimuovere i fattori psicodinamici che lo inibiscono (5-7, 78);
- **terapia farmacologica non ormonale**: con farmaci vasoattivi;
- **dispositivi che migliorano l'eccitazione genitale, quali l'EROS CTD** (clitoral therapy device) l'unico finora approvato dall'FDA per i disturbi dell'eccitazione genitale, con o senza dispareunia, sia di tipo funzionale, sia secondari a danni anatomici, quali la chirurgia e/o la radioterapia pelvica (79);

3) cura delle cause relazionali di dolore: (5, 12, 21, 65), in collaborazione con lo psichiatra e/o lo psicoterapeuta di coppia. La collaborazione tra specialisti di diversa competenza, che condividano le conoscenze di fondo sulla fisiopatologia del dolore cronico e del dolore sessuale, è indispensabile per affrontare in modo integrato la complessità del dolore.

Per la terapia del vaginismo si rimanda invece a testi specializzati, di maggiore pertinenza sessuologica (21, 80).

CONCLUSIONI

Il ginecologo è uno degli specialisti di riferimento del dolore pelvico cronico. La diagnosi differenziale richiede notevole competenza, disponibilità alla collaborazione continua con un gruppo di specialisti di altre discipline, capacità di affrontare in modo integrato gli aspetti biologici, psicosessuali e relazionali che concorrono al dolore. Fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento devono essere riconosciuti e trattati. La cura del dolore pelvico cronico e del dolore sessuale richiede anche sensibilità, gentilezza, disponibilità

all'ascolto, perché il dolore mette a dura prova le capacità adattative del/la paziente, del partner e del gruppo familiare. Tanto più che raramente il dolore cronico è puramente psicogeno. La dispareunia non fa eccezione. La diagnosi medica è infatti pre-requisito essenziale per una terapia mirata, multifattoriale ed efficace, sia della dispareunia, sia di altre condizioni, urologiche, ginecologiche, fisiatriche, proctologiche, neurologiche, vascolari, e/o muscolari ad essa associate. La cura delle cause mediche della dispareunia è inoltre necessaria per poter poi fare una terapia sessuologica mirata a ottenere e/o recuperare una piena funzionalità in tutte le dimensioni della risposta sessuale.

BIBLIOGRAFIA

1. Berkley KJ, Holdcroft A. Sex and gender differences in pain. In: Wall PD e Melzack R (eds) Textbook of pain Churchill Livingstone, Edinburgh 1999; cap 41, p.951- 965.
2. Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. Pain 1996; 65: 123-167.
3. Berkley KJ. Sex differences in pain. Behavioural and Brain Sciences 1997; 20: 371-380.
4. Baggish MS & Miklos JR. Vulvar pain syndrome: A review. Obstetrics and Gynecology Survey 1995; 50, 618-627.
5. Graziottin A, Brotto L. Vulvar Vestibulitis Syndrome: clinical approach. J Sex Marital Therapy 2004; 30: 125-139.
6. Pukall CF, Binik YM, Khalifé S, Amsel R & Abbott F. Vestibular tactile and pain threshold in women with vulvar vestibulitis syndrome. Pain 2002; 96: 163-175.
7. Bergeron S, Khalife S, Pagidas K, Meana M, Amsel R & Binik YM. A randomized comparison of group cognitive-behavioural therapy surface electromyographic biofeedback and vestibulectomy in the treatment of dyspareunia resulting from VVS. Pain 2001; 91: 297-306.
8. Bohm-Starke N, Hilliges M, Blomgren B, Falconer C & Rylander E. Increased blood flow and erythema in posterior vestibular mucosa in vulvar vestibulitis. American Journal of Obstetrician Gynecologist 2001; 98: 1067-1074.
9. Fall M, Baranowski AP, Fowler CJ, Lepinard V et al. Interstitial cystitis in Guidelines on chronic pelvic pain European Association of Urology, London 2003, p.10-36 (284 references).
10. Glazener CMA. Sexual function after childbirth: women's experiences, persistent morbidity and lack of professional recognition. Br J Obstet Gynaecol. 1997; 104: 330-5.
11. Graziottin A. The biological basis of female sexuality Int Clin Psychopharmacol, 1998; 13 (suppl 6): S15-S22.

12. Graziottin A. Clinical approach to dyspareunia. *Journal of Sex and Marital Therapy* 2001; 27: 489-501.
13. Graziottin A. Sexual function in women with gynecologic cancer: a review. *It. J. Gynec. Obstet.* 2001; 2: 61-68.
14. Graziottin A. Sexual pain disorders (Dyspareunia and vaginismus) in: Porst H et al. (Eds), ISSM (International Society of Sexual medicine) Standard Committee Book - Standard practice in Sexual medicine, Blackwell, Oxford, UK, 2006.
15. Barlow DH, Cardozo L, Francis RM et al. Urogenital ageing and its effect on sexual health in older. British women *Br J Obstet Gynaecol*, 1997; 104: 87-91.
16. Di Benedetto P, Graziottin A. *Piacere e dolore. La goliardica*, Trieste, (ed) 1997.
17. De Lancey JO, Sampsel CM, Punch MR. Kegel dyspareunia: levator ani myalgia caused by overexertion. *Obstet Gynecol*, 1993; 82: 658-9.
18. Wesselmann U, Burnett AL, Heinberg L. The urogenital and rectal pain syndromes (Review) (282 refs) *Pain*, 1997; 73 (3): 269-94.
19. Graziottin A, Bottanelli M, Bertolasi L. Vaginismus: a clinical and neurophysiological study. In Graziottin A. (guest editor): *Female Sexual Dysfunction: clinical approach, Urodinamica* 2004; 14: 117-121.
20. Graziottin A. Il ginecologo e la dispareunia. In: Leiblum SR e Rosen R. (eds). *Principi e pratica di terapia sessuale - edizione italiana aggiornata a cura di Alessandra Graziottin* Roma, CIC Edizioni Internazionali, 2004; p. 248-267.
21. Plaut M, Graziottin A, Heaton J. *Sexual dysfunction*. Abingdon, Oxford: Health Press, 2004.
22. Gelbaya TA, Bch MB, El-Halwagy HE. Focus on primary care: chronic pelvic pain in women CME review article. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 2001; 56; 12: 757-763.
23. Asmudson GJG. Anxiety and related factors in chronic pain *Pain research and management*, 2002; 7, 1, 7-8.
24. Mombelli F. Il dolore psicogeno. In: Panerai AE e Tiengo MA (eds). *Le basi farmacologiche della terapia del dolore*. Milano, Edi-ermes, 2003; cap. 29, p. 527-536.
25. Bjorling DE, Wang Z Yi. Estrogen and neuroinflammation. *Urology*, 2001; 57, 6, S1: 40-46.
26. Aloe L, Leon A, Levi-Montalcini R. A proposed autacoid mechanism controlling mastocyte behaviour. *Agents Actions*, 1993; 39, S: 145-147.
27. Baron R, Levine JD & Fields HL. Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: Does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain? *Muscle Nerve*, 1999; 22: 678-695.

28. Baron R, Schattschneider J, Binder A, Siebrecht D & Wasner G. Relationship between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: A case control study. *Lancet*, 2002; 359: 1655-1660.
29. Bonica JJ. Definitions and taxonomy of pain. In: J. Bonica (Ed.), *The Management of Pain*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990.
30. Russo CM, Brose WG. Chronic pain. *Ann Rev Medicine*, 1998; 49: 123-33.
31. Vincenti E, Graziottin A. Sexual pain disorders: management by anesthetic blocks in: Goldstein I. Meston C. Davis S. Traish A. (Eds), *Women's Sexual Function and Dysfunction: Study, Diagnosis and Treatment*, Taylor and Francis, UK, 2006; p. 524-528.
32. Vincenti E, Graziottin A. Neuropathic pain in vulvar vestibulitis: diagnosis and treatment. In: Graziottin A. (guest editor): *Female Sexual Dysfunction: clinical approach*. *Urologica*, 2004; 14: 112-116.
33. Turk DC. A diathesis-stress model of chronic pain and disability following traumatic injury. *Pain research & Management*, 2002; 7 (1): 9-20.
34. Van der Velde J, Laan E & Everaerd W. Vaginismus, a component of a general defensive reaction. An investigation of pelvic floor muscle activity during exposure to emotion-inducing film excerpts in women with and without vaginismus. *International Urogynecology Journal of Pelvic Floor Dysfunction*, 2001; 12: 328-331.
35. Alvarez DJ Rockwell. PG trigger points: diagnosis and management. *American Family Physicians*, 2002; 65: 653-60.
36. Gallagher RM, Verma S. Managing pain and comorbid depression: a public health challenge. *Semin. Clin Neuropsychiatry*, 1999; 4 (3): 203-220.
37. Mendell JR, Sahenk Z. Painful sensory neuropathy. *NEJM*, 2003; 348, 13: 1243-1255.
38. Lauman EO, Gagnon JH, Michaci RT, Michaels S. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA*, 1999; 10, 281 (6): 537-42.
39. Graziottin A. Sexuality in postmenopause and senium. In: Lauritzen C. & Studd J. (eds) *Current management of the menopause*. London, Martin Duniz, 2003; pag. 185-203.
40. Friedrich EG. Vulvar Vestibulitis Syndrome. *Journal of Reproductive Medicine*, 1987; 32: 110-4.
41. Fukaya T, Hoshiai H, Yajima A. Is pelvic endometriosis always associated with chronic pain? A retrospective study of 618 cases diagnosed by laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol*, 1993; 169: 719-22.
42. Glazer HI, Rodke G, Swencionis C, Hertz R & Young AW. Treatment of vulvar vestibulitis syndrome with electromyographic feedback of pelvic floor musculature. *Journal of Reproductive Medicine*, 1995; 40: 283-290.

43. Goldstein I, Berman JR. Vasculogenic female sexual dysfunction: vaginal engorgement and clitoral erectile insufficiency syndromes. *Int J Impotence Res*, 1998; 10: S84-S90.
44. Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Graziottin A et al. Report of the International Consensus Development Conference on female sexual dysfunction: definition and classification. *J. Urol*, 2000; 163: 889-93.
45. Basson R, Leiblum SR, Brotto L, Derogatis L, Fourcroy J, Fugl-Meyer K, Graziottin A, Heiman J, Laan E, Meston C, van Lankveld J, Weijmar Schultz W. Definitions of women's sexual dysfunction reconsidered: advocating expansion and revision. *J. Psychosomatic Obstet. Gynecol.* 2003; 24: 221-229.
46. Bohm-Starke N, Hilliges M, Falconer C & Rylander E. Neurochemical characterization of the vestibular nerves in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 1999; 48: 270-275.
47. Bohm-Starke N, Hilliges M, Brodda-Jansen G, Rylander E & Torebjork E. Psychophysical evidence of nociceptor sensitization in vulvar vestibulitis Syndrome. *Pain* 2001; 94: 177-183.
48. Tarcan T, Park K, Goldstein I, Maio G, Fassina A, Krane RJ. Histomorphometric analysis of age related structural changes in human clitoral cavernosal tissue. *J. Urol* 1999; 161: 940-4.
49. Mulherin DM, Sheeran TP, Kumararatne DS et al. Sjogren's syndrome in women presenting with chronic dyspareunia. *Br J Obstet Gynaecol*, Sep. 1997; 104: 1019-1023.
50. Kent HL. Epidemiology of vaginitis. *Am J Obstet Gynecol*, 1991; 165: 1168-76.
51. Caillouette JC, Sharp CF Jr, Zimmerman GJ & Roy S. Vaginal pH as a marker for bacterial pathogens and menopausal status. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1997; 176: 1270-1275.
52. Meana M, Binik YM, Khalife S & Cohen DR. Biopsychosocial profile of women with dyspareunia. *Obstetrics and Gynecology*, 1997; 90: 583-589.
53. Meana M, Binik YM, Khalife S, Cohen D. Dyspareunia: sexual dysfunction or pain syndrome? *J Nerv Ment Dis*, 1997; 185 (9): 561-9.
54. Graziottin A, Nicolosi AE & Caliarì I. Vulvar vestibulitis and dyspareunia: Addressing the biological etiologic complexity. Poster presented at the International meeting of the Female Sexual Function Forum, Boston, MA (October 2001a).
55. Graziottin A, Nicolosi AE & Caliarì I. Vulvar vestibulitis and dyspareunia: Addressing the psychosexual etiologic complexity. Poster presented at the International meeting of the Female Sexual Function Forum, Boston, MA (October 2001b).
56. Graziottin A, Nicolosi AE & Caliarì I. Vulvar vestibulitis and dyspareunia: The "pain map" and the medical diagnosis. Poster presented at the International meeting of the Female Sexual Function Forum, Boston, MA (October 2001c).

57. Simunic V, Banovic I, Ciglar S, Jeren L, Pavicic Baldani D, Sprem M. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int. J Gynecol. Obstet.* 2003; 82: 187-197.
58. O'Connell HE, Anderson CR, plenter RJ, Hutson JM. The clitoris: a unified structure. Histology of the clitoral glans, body crura and bulbs. In: Graziottin A. (guest editor) *Female Sexual Dysfunction: clinical approach. Urodynamic* 2003; 14; 2: 127-132.
59. Levin RJ. The mechanisms of human female sexual arousal. *Ann. Rev. Sex Research.* 1992; 3: 1-48.
60. Levin RJ. The physiology of sexual arousal in the human female: a recreational and procreational synthesis *Archives of Sexual Behaviour*, 2002; 31 (5) 405-411.
61. Hagedorn M, Buxmeyer B, Schmitt Y, Bauknecht T. Survey of lichen sclerosus in women and men. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2002; 266: 86-91.
62. Shafik A. Pudendal canal syndrome as a cause of vulvodynia and its treatment by pudendal nerve decompression. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1998; 80 (2): 215-20.
63. Schindler AE. Hormone Replacement Therapy (HRT) in women after genital cancer. *Maturitas*, 2002; 41 Suppl. 1 S 105-111.
64. Zupi E. *Dolore pelvico: endometriosi.* Sentrix Global Health Communications, Milano (ed) 2003.
65. Dennerstein L, Lehert P, Burger H, Garamszegi C & Dudley E. Menopause and sexual functioning. In: J. Studd (Ed.), *The management of menopause - The millennium review.* New York: Parthenon Publishing, 2000.
66. Kandel ER, Schwarz JH, Jessel TM. *Principles of Neural Science*, Norwalk CT: Appleton & Lange, 2000.
67. Solms M, Turnbull O. *The brain and the inner world.* London: Karnac Books, 2002.
68. Mariani L. Vulvar vestibulitis syndrome: an overview of non surgical treatment *European Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2002; 101: 109-112.
69. Jaggar SI, Hasnie FS, Sellaruray S, Rice AS. The anti-hyperalgesic actions of the cannabinoid anandamide and the putative CB2 receptor agonist palmitoylethanolamide in visceral and somatic inflammatory pain. *Pain* 1998; 76 (1-2): 189-199.
70. Farquhar-Smith WP, Jaggar Si Rice AS. Attenuation of Nerve-Growth-Factor induced visceral hyperalgesia via cannabinoid CB(1) and CB(2) like receptors. *Pain* 2002; 97 (1-2): 11-21.
71. Malan TP, Ibrahim MM, Vanderah TW, Makryannis A, Porreca P. Inhibition of pain responses by activation of CB (2) cannabinoid receptors *Chem. Phys.Lipids*, 2002; 121 (1-2): 191-200.

72. Rioux JE, Devlin MC, Gelfand MM et al. 17 beta estradiol vaginal tablets versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menoapusal atrophic vaginitis. *Menopause* 2000; 7 (3): 156-61.
73. Davis S. Androgen Replacement in Women: a commentary *Women J. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1999; 84(6): 1886-91.
74. Madelska K, Cummings S. Tibolone for post-menopausal women: systematic review of randomized trials. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism* 2002; 87 (1): 16-23.
75. Shifren JL, Glenn D, Braunstein MD et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *NEJM* 2000; 343 (10): 682-8.
76. Nappi RE, Ferdeghini F, Abbiati I, Vercesi C, Farina C & Polatti F. Electrical stimulation (ES) in the management of sexual pain disorders. *Journal of Sex and Marital Therapy*, 2003; 29(s): 103-110.
77. Marin G. Vestibulectomy as treatment for vestibulitis. *Journal of Reproductive Medicine*, 2001; 46: 1078-1079.
78. Weijmar Schultz WC, Gianotten WL, van der Meijden WL, van de Wiel HB, Blindeman L, Chadha S & Drogendijk. Behavioural approach with or without surgical intervention to the vulvar vestibulitis syndrome: a prospective randomized and non randomized study. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*, 1996; 17: 143-148.
79. Wilson SK, Delk JR, Billups KL. Treating symptoms of female sexual arousal disorder with the Eros -Clitoral Therapy Device *J. Gend.Specif. Med.*, 2001; 4 (2): 54-58.
80. Leiblum SR e Rosen R. *Principi e pratica di terapia sessuale - edizione italiana aggiornata a cura di Alessandra Graziottin (2004)*, Roma, CIC Edizioni Internazionali, (eds), 2000.
81. Graziottin A. *Il dolore segreto - Le cause e le terapie del dolore femminile durante i rapporti sessuali*, Arnoldo Mondadori Editore, Milano, 2005.

Copyright © 2006



ISBN 88 - 89238 - 94 - 1

Progetto grafico: EDITEAM sas Gruppo Editoriale

Tutti i diritti sono riservati, nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, trasmessa o memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo senza il permesso scritto dell'Editore.