

La percezione del dolore pelvico cronico nella donna: fattori predittivi e implicazioni cliniche*

A. GRAZIOTTIN

Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, "H. San Raffaele Resnati", Milano

*Lettura Magistrale al 56° Convegno della Società degli Urologi del Nord Italia (Saint Vincent, 2007)

Perception of chronic pelvic pain in women: predictors and clinical implications

ABSTRACT: Pain is a complex subjective experience, associated with neurovegetative, affective and cognitive rapid changes. Biological, psychosocial and contextual factors may contribute. Chronic inflammation, of whatever cause, is the leading contributor to chronic pain. The mast cell directs both the inflammatory process and the shift to chronic pain, mediating through the production of Nerve Growth Factor (NGF) and other neurotrophic molecules. Women, in the fertile age, are biologically more vulnerable to chronic inflammation, as fluctuations of estrogens are agonist factors of mast cells degranulation, mostly in the premenstrual phase. Pain is defined as "nociceptive" when it indicates an ongoing damage; "neuropathic" when it becomes a disease per se.

Chronic Pelvic Pain (CPP) indicates an invalidating, persistent or recurrent pelvic pain, persisting for more than 6 months. CPP is the main complaint of 10-15% of gynaecologic consultations, leading to 40% of diagnostic laparoscopies and 15% of hysterectomies. Comorbidity, i.e. the coexistence of pathologies and painful syndromes in different pelvic organs, is another common feature. Cystitis, vulvar vestibulitis, endometriosis, irritable bowel syndrome all play an important role and contribute to identifying the hyperactive mast cell and related chronic inflammation as the common pathophysiological factor.

The paper reviews nociception characteristics, the emerging role of mast cells, the pathophysiology of comorbidity, biological, psychosexual and contextual predictors, and stresses the need to move from a "hyperspecialistic" perspective to a multisystemic reading of CPP, with special attention to the urologic perspective. (Urologia 2008; 75: 67-8)

KEY WORDS: Chronic pelvic pain, Mastcell, Cystitis, Vulvar vestibulitis, Endometriosis, Irritable bowel syndrome

PAROLE CHIAVE: Dolore pelvico cronico, Mastocita, Cistite, Vestibolite vulvare, Endometriosi, Sindrome del colon irritabile

Introduzione

Il dolore è un'esperienza soggettiva complessa che si associa a rapide modificazioni neurovegetative, affettivo-emotive e cognitive (1-4). Riconosce cause biologi-

che, psicologiche e correlate al contesto. Tra le cause biologiche, l'infiammazione cronica, di diversa etiologia, è il fattore che più predispone al dolore cronico (5-8). Il mastocita è la cellula che dirige sia il processo dell'infiammazione cronica, sia il viraggio a dolore

cronico, attraverso la produzione di Nerve Growth Factor (NGF) e altre neurotrofine (9-12). Il dolore è alleato della salute quando ci avverte di un danno in corso (dolore "nocicettivo"); trascurato può diventare un nemico perché diventa malattia in sé (dolore "neuropatico") (13-15). Le donne, nell'età fertile, sono più predisposte all'infiammazione cronica: le fluttuazioni degli estrogeni sono fattori agonisti della degranolazione del mastocita, specie in fase premenstruale, contribuendo all'esacerbazione del dolore lamentata in questa fase del ciclo (16-19).

Il dolore pelvico cronico (CPP, Chronic Pelvic Pain) indica un "dolore ciclico o non ciclico, di durata superiore ai sei mesi, che si localizza alla pelvi anatomica, sufficientemente grave da causare disabilità funzionale che richiede trattamento medico o chirurgico" (1). È responsabile del 10% delle visite ginecologiche ambulatoriali, del 40% delle laparoscopie diagnostiche e del 10-15% degli interventi di isterectomia (1). La comorbidità, ossia la copresenza di patologie e sindromi dolorose a carico di diversi organi addomino-pelvici, è un'altra sua caratteristica saliente. Il CPP determina inoltre un impoverimento della qualità di vita, ansia e depressione, frustrazione relazionale ed insoddisfazione sessuale nella coppia (2). Rappresenta quindi una problematica rilevante nella pratica clinica quotidiana.

Obiettivo del lavoro è analizzare le caratteristiche generali della nocicezione, la plasticità della fisiopatologia del dolore, le interazioni esistenti tra aspetti biologici e psichici della percezione del dolore e il ruolo nuovo riconosciuto al mastocita nell'infiammazione cronica e nel viraggio al dolore cronico, con particolare attenzione al dolore in ambito urologico e alle comorbidità associate.

Materiali e Metodi

È stata effettuata una ricerca in Medline utilizzando le seguenti parole chiave: nocicezione, dolore pelvico cronico, dolore nocicettivo, dolore neuropatico, comorbidità, mastocita, infiammazione cronica, cistiti, vestiboliti vulvari, endometriosi, sindrome del colon irritabile, fattori predittivi. Per esigenze di sintesi, sono stati selezionati i lavori più significativi che consentissero di rileggere in una prospettiva unitaria, ancorché multisistemica, le diverse patologie che contribuiscono al CPP.

I dati emergenti sono stati integrati con l'esperienza clinica dell'autrice.

Caratteristiche della nocicezione

Comprendere la fisiopatologia della nocicezione è essenziale sia per la diagnosi, sia per disegnare terapie multimodali capaci di agire sulle basi multisistemiche

del dolore, con una personalizzazione che tenga conto della storia naturale della malattia, delle comorbidità associate (frequenti nel dolore), oltre che delle caratteristiche del/la paziente.

Le caratteristiche principali della nocicezione sono quattro (4): trasduzione, trasmissione, modulazione e percezione. Gli stimoli dolorosi di varia natura attivano i nocicettori periferici e il segnale viene traslato in stimolo elettrico nelle terminazioni nervose (trasduzione); vengono propagati lungo il sistema nervoso sensoriale (trasmissione), dalle corna posteriori del midollo spinale al talamo e alla corteccia somato-sensoriale e limbica. La trasmissione nocicettiva viene poi selettivamente controllata e modificata in diverse stazioni di controllo (modulazione), e la loro integrazione determina un'esperienza del dolore squisitamente soggettiva, sensoriale ed emotiva (percezione) (5). Ciascuna fase è specificamente modulabile dal punto di vista antalgico.

La percezione del dolore riconosce tre grandi fattori: a) fattori biologici (legati alla gravità del danno tissutale e della reazione infiammatoria evocata, all'entità della lesione mucocutanea, e a fattori modulanti immunitari, endocrini, vascolari, muscolari e neurologici); b) fattori psicologici (paura del dolore e suo significato, livelli di ansia e depressione, strategie di coping, storia psicosexuale); c) fattori contestuali (qualità di vita familiare, livello culturale, condizioni di lavoro e socioeconomiche) (1, 3, 4-12). Quando uno stimolo viene percepito come doloroso attiva massicciamente il sistema nervoso centrale e periferico, e vengono coinvolte 3 grandi vie: a) la via autonoma con tutti gli aggiustamenti fisici al dolore (tachicardia, tachipnea, vasocostrizione con abbassamento della temperatura corporea superficiale, sudorazione fredda, aumento dell'adrenalina e del cortisolo); b) la via emotivo-affettiva che scatena l'ansia e se c'è cronicità anche la depressione: il dolore è infatti il più grande divoratore di energia vitale; c) il sistema cognitivo, che analizza le cause del dolore e mette in atto le strategie per affrontarlo (4-12).

Nella situazione di dolore pelvico cronico si verificano tre grandi processi di modificazione della percezione del dolore: a) reclutamento delle fibre del dolore A-delta e C, che normalmente sono in maggioranza silenti ("silent fibers") (13); b) coinvolgimento algico degli organi vicini, mediante cross-talk tra vie nervose del dolore (13); c) infiammazione "neurogena", attraverso la degranolazione mastocitaria all'interno del perinervio, con conseguente attivazione cronica della fibra nervosa nel senso di generazione di impulsi algici (14). L'infiammazione neurogena può essere attivata anche da stimoli stressanti, il che aiuta a comprendere il peggioramento dei sintomi in condizioni di aumentato stress fisico e/o psichico (15, 20, 21).

La percezione del dolore è proporzionale alla gravità del danno tissutale e all'intensità del coinvolgimento emotivo. È modulata dall'attenzione, dalla motivazione all'autoprotezione, dall'ansia e dalla depressione, dal rapporto tra aspettativa e fattori distraenti, e dalle modalità di coping, tra cui la più negativa è definita "catastrofismo" (15, 20).

Implicazioni cliniche

L'intervento terapeutico multimodale può agire a livello di:

1) trasduzione, riducendo: a) i fattori agonisti di danno tissutale e di iperattivazione mastocitaria; b) la degranulazione mastocitaria mediante amitriptilina e/o farmaci che modulino i recettori cannabinoidi del mastocita; c) le contratture muscolari reattive al dolore, ove presenti;

2) trasmissione, agisce mediante inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) che modulano il controllo di porta ("gate control") a livello delle corna posteriori del midollo;

3) modulazione, e percezione su cui agiscono gli SSRI, come altri farmaci quali il Gabapentin e il Pregabalin, in origine antiepilettici, perché riducono la velocità di progressione degli stimoli algici lungo le vie polisinaptiche midollari e del tronco fino al talamo, e soprattutto il "firing" cerebrale corticale da parte degli stimoli algici.

In parallelo interventi biofisici e anestesiolgici (14) possono potenziare l'intervento farmacologico, mentre l'intervento psicoterapeutico, comportamentale e non, può agire riducendo i fattori negativi di tipo psichico e/o relazionale (5, 6).

Il ritardo diagnostico nel viraggio verso il dolore cronico

La persistenza dei fattori eziologici, con cronicizzazione dell'infiammazione e del dolore, l'aumentata vulnerabilità e reattività (su base genetica?) del sistema del dolore, il ritardo o l'omissione diagnostica sono fattori che facilitano il passaggio verso il dolore neuropatico, che diventa malattia in sé. Il dolore neuropatico tende infatti a svincolarsi dai fattori predisponenti e precipitanti che lo hanno causato (5, 6, 14).

Un aspetto critico nella cronicizzazione del dolore pelvico e del suo viraggio verso il dolore cronico di tipo neuropatico è proprio il ritardo diagnostico.

Il ritardo medio per la diagnosi di vestibolite vulvare è di 4 anni e 8 mesi (6), per cistite interstiziale è di 5-7 anni (22), per l'endometriosi è di 9 anni e 3 mesi (2).

È chiaro che più precoce è la diagnosi più alta è la probabilità di prevenire il viraggio verso il dolore neuropatico.

Differenze di genere nel dolore

Esistono delle differenze tra uomo e donna nella percezione del dolore (16, 17). Le donne mostrano una più marcata sensibilità agli stimoli nervosi, riferiscono livelli di dolore più intensi, e sono maggiormente a rischio di sviluppare sindromi dolorose croniche (18). Nell'età fertile, in particolare, sono più vulnerabili a malattie autoimmuni, e a infiammazioni persistenti, che contribuiscono al dolore cronico. Sempre in età fertile, mostrano una prevalenza di depressione fino a tre volte superiore ai maschi, con un ulteriore fattore di potenziamento nella percezione del dolore (19). Differenze di genere sono presenti anche nella sensibilità ai farmaci e alle terapie analgiche (19).

Ansia e depressione nella genesi del dolore

Qualsiasi dolore scatena paura e ansia perché è un meccanismo di allarme per l'organismo. Questo è tanto più forte nel dolore cronico in cui aumentano sia la risonanza psichica del dolore sia comportamenti adattativi e di evitamento. Esiste una stretta associazione tra dolore e stati affettivi, soprattutto ansia e depressione: entrambi questi sistemi condividono vie polisinaptiche e utilizzano gli stessi neurotrasmettitori (serotonina e noradrenalina).

L'umore depresso ha un'alta prevalenza e comorbilità con le diverse patologie che contribuiscono al dolore pelvico cronico (cistite interstiziale, vestibolite vulvare, endometriosi, sindrome del colon irritabile, fibromialgia, disturbi del sonno e ormonali) (20).

Secondo la meta-analisi di P. Latte (20), sui fattori predittivi di CPP, l'ansia aumenta la percezione del dolore nella dismenorrea con un OR=2.77; nella dispareunia con un OR=3.23; nel dolore pelvico cronico (CPP) con un OR=2.28; la depressione aumenta la percezione del dolore con un OR=2.59 nella dismenorrea; con un OR=7.77 nella dispareunia; e con un OR=2.69 nel CPP, in cui la concomitanza di un disturbo post-traumatico da stress (PTSD) aumenta il dolore con un OR=5.47, che sale a OR=8.01 in caso di disturbi psicosomatici (20).

La depressione è oggi considerata una malattia sistemica, data la distribuzione ubiquitaria dei recettori per la serotonina, di cui è massimamente ricco il sistema gastrointestinale (grande effettore delle sindromi emotivo-affettive e delle comorbilità correlate). Le sindromi del dolore periferico possono essere un correlato somatico della depressione e/o possono scatenare depressione a causa del dolore. Gli antidepressivi quindi sono molto importanti nella terapia del dolore, con la loro attività di modulazione serotoninergica e noradrenergica a livello centrale e periferico.

Dolore pelvico cronico: fattori predittivi

Tra le cause di dolore pelvico cronico più frequenti nella donna vi sono la vestibolite vulvare (VV) (21-24), la cistite interstiziale (25, 26), la dispareunia e i dolori sessuali (27), la sindrome del colon irritabile (28-29), l'endometriosi (30), la stipsi cronica e la proctalgia fugax (31), e la fibromialgia (32, 33) a localizzazione addomino-pelvica. L'etiologia di questi disturbi è spesso multifattoriale, e sono numerosi i fattori predittivi (biologici, psicosessuali e correlati al contesto (Tab. I-II). Tuttavia, anche nella articolata meta-analisi di P. Latthe (20) non vengono considerate le cause principali di dispareunia, rappresentate in età fertile da vulvodinia, vestibolite vulvare, ipertono dell'elevatore, endometriosi e in post-menopausa da secchezza vaginale e lichen sclerosus (27). Nella Tabella III sono indicati i fattori di rischio di dolore pelvico cronico non ciclico (20). La componente psichica è importante soprattutto quando il contesto è molto disturbato dal punto di vista emotivo. Tutti i fattori che causano uno stress cronico comportano una percezione del dolore aumentata.

Il dolore pelvico cronico riconosce quindi diversi fat-

tori predittivi: biologici, emotivo-affettivi e correlati al contesto, che devono essere correttamente diagnosticati e trattati, con grande attenzione ai fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento. La comorbilità è frequente e sottostimata, con conseguente necessità di un approccio diagnostico articolato e terapeutico multimodale (27).

Ruolo del mastocita nel dolore cronico

Il corpo umano utilizza esattamente gli stessi meccanismi di difesa in organi diversi. Questo è vero in particolare per la risposta infiammatoria (6, 9-15, 21-30) e il viraggio da dolore nocicettivo a dolore neuropatico (4, 7, 15, 23, 24). Per questo l'interdisciplinarietà può aiutare molto a rileggere in chiave multisistemica processi altrimenti apparentemente misteriosi. Prospettiva essenziale quando si rileggano le fisiopatologie di alcuni quadri specialistici che concorrono al dolore pelvico cronico. Il comune denominatore infiammatorio delle diverse patologie verrà qui brevemente rivisto per mostrare come la ricerca si stia muovendo in direzioni sovrapponibili in ambiti specialistici differenti. Premessa questa per individuare poi strategie terapeutiche precoci ed effettivamente mirate e non solo tardive, sintomatiche o palliative.

Il mastocita, per esempio, ha un ruolo fondamentale nella risposta infiammatoria e algica, come è stato ben evidenziato nell'ottima monografia che *Immunological Review* ha dedicato al mastocita nel giugno 2007 (cui si rimanda per approfondimenti) (9-12). Il mastocita costituisce il denominatore comune dei diversi quadri algici che concorrono al dolore pelvico cronico, spesso in comorbilità. Può essere attivato da una serie di stimoli agonisti rappresentati non solo da infezioni (*Candida spp.*, *Escherichia Coli*, *Chlamydia*, *Ureaplasma* ecc.), ma anche danni fisici o chimici (laser e DTC), estrogeni (responsabili dei flares di dolore in fase premenstruale), traumi meccanici, derivanti anche dal rapporto sessuale (microabrasioni della mucosa in condizioni di secchezza vaginale), in caso di cistiti postcoitali o vestiboliti vulvari, e da stimoli neurogeni (6, 21, 23, 24). Proprio l'eterogeneità degli stimoli agonisti non deve più indurre all'equazione "segni di infiammazione = infezione", ma a riconoscere che molti stati infiammatori non hanno germi come fattori scatenanti, ma al massimo come fattori di contorno. L'attivazione del mastocita porta alla sua degranolazione con liberazione non solo dei classici mediatori dell'infiammazione (bradichinina, fattori vasoattivi, istamina), responsabili di bruciore, dolore, calore, rossore, edema tissutale e lesione funzionale, ma anche, tra gli altri, di serotonina e Nerve Growth Factor (NGF) (6, 21, 23, 24). Quest'ultimo causa la proliferazione delle terminazioni nervose del dolore, respon-

TABELLA I - FATTORI PREDITTIVI DI DISMENORREA E RELATIVO OR

Dismenorrea: fattori di rischio	OR
Menorragia	4.78
Metrorragia	2.38
Sindrome premestruale	2.42
Circoncisione/mutil.gen. femm.	3.75
Pelvic Inflammatory Disease	1.56
Abuso infantile	1.63
Ansia	2.77
Depressione	2.59
Fumo (attivo-passivo)	1.37-1.44
Condizioni di lavoro sfavorevoli	1-49-2.54

tratto da Pallavi Latthe et al (20)

TABELLA II - FATTORI PREDITTIVI PER DISPAREUNIA E RELATIVO OR

Dispareunia: fattori di rischio	OR
Colite ulcerosa	2.53
Pelvic Inflammatory Disease	9.96
Circoncisione/mutil.gen.femm.	1.68
Ansia	3.23
Depressione	7.77
Abuso sessuale	2.67

tratto da Pallavi Latthe et al (20)

sabili dell'iperalgia periferica, nonché, probabilmente, dell'abbassamento della soglia del dolore centrale (6, 27). Nell'ambito del CPP, il ruolo critico del mastocita è emergente nei casi sottoelencati.

a) Vestibolite vulvare

In questa patologia, il tessuto dell'introito vaginale cronicamente infiammato, per diversi stimoli infiammatori, provoca dolore e attiva la sovraregolazione del sistema immunitario (6, 23, 25, 27), con il mastocita in ruolo chiave, del sistema nervoso – nocicettivo in particolare - (23, 24), e del sistema muscolare (6, 27).

Il NGF viene prodotto ad un livello fino a 50 volte superiore al normale. Agendo sulle terminazioni nervose del dolore nell'area infiammata, ne determina non solo una proliferazione, responsabile dell'iperalgia summenzionata, ma anche la delocalizzazione dagli strati profondi verso quelli superficiali della mucosa, con conseguente viraggio della percezione da tattile a dolore urente (allodinia) (34-36).

Implicazione clinica

La down-regulation del mastocita iperattivo è la nuova frontiera di ricerca e terapia nell'infiammazione e nel dolore cronico (9-12). La modulazione dei mastociti sovraregolati richiede la riduzione degli stimoli agonisti che innescano il rilascio delle molecole infiammatorie e delle neurotrofine, oltre al controllo dei recettori cannabinoidi del mastocita con farmaci antagonisti (6, 37, 38). L'aumento dello stimolo doloroso all'introito è il razionale per la modulazione del dolore periferico – elettroanalgesia (39), blocco anestetico del ganglio impari (14), antidepressivi (40), riduzione dell'attività del mastocita (37, 38) –. Il riportare la soglia centrale del dolore a livelli ottimali rappresenta invece il substrato per la modulazione del dolore centrale (terapia cognitivo-comportamentale (41), amitriptilina, SSRI, gabapentin, pregabalin).

Nella VV abbiamo diverse comorbilità associate in termini di sintomi (dispareunia, cistiti postcoitali, stipsi ostruttiva, sindrome del colon irritabile) e segni (iperattività del pavimento pelvico) (42). L'ipertono del muscolo elevatore dell'ano con la sua cronica contrazione causa dolore a genesi muscolare, la cosiddetta mialgia, e coinvolge gli organi pelvici che avvolge: uretra, vagina ed ano. Contribuisce alle disfunzioni a carico di ciascun distretto (cistiti specie post-coitali, vescica iperattiva fino all'incontinenza da urgenza, vaginismo e dispareunia, stipsi ed emorroidi). Questo spiega la frequente comorbilità tra dispareunia, LUTS (low urinary tracts symptoms) e stipsi ostruttiva, e rappresenta il razionale per ridurre i fattori di comorbilità muscolare attraverso il biofeedback elettromiografico, la riabilitazione del pavimento pelvico, oppure, in caso di severo ipertono

“miogeno”, documentato con l'elettromiografia, con tossina botulinica di tipo A (per ora a livello sperimentale). La stipsi cronica è presente nel 40-60% delle donne con dispareunia, ed è un cofattore importante di comorbilità nelle cistiti recidivanti da *E. coli*.

b) Cistite interstiziale

I sintomi del tratto urinario inferiore (cistite interstiziale, cistiti recidivanti, urgenza minzionale) accompagnano frequentemente il dolore pelvico cronico (1, 3, 22, 25). Inoltre, come documentato dallo studio di Laumann et al, esiste una relazione tra LUTS e disfunzioni sessuali (dispareunia OR: 7.61 e disturbi dell'eccitazione OR: 4.02) (43). Un quadro clinico di particolare rilievo nel dolore pelvico cronico, quale la cistite interstiziale, resta ancora dibattuto nella sua eziologia. I meccanismi fisiopatologici di maggior credito corrente includono la disfunzione epiteliale (22, 26), l'iperattività mastocitaria (25) e l'infiammazione neurogena (22, 26). Analogamente a quanto sta emergendo nella vestibolite vulvare (6, 21, 23, 24, 35, 36), nella sindrome del colon irritabile (28, 29) e nell'endometriosi (30), questi tre meccanismi possono in realtà essere interdipendenti: la disfunzione epiteliale può essere epifenomeno di una iperattività del mastocita, attivata da molteplici potenziali stimoli infiammatori agonisti. Il mastocita a sua volta può modulare anche l'infiammazione neurogena, quando infilti il perinervio liberando i fattori dell'infiammazione a stretto contatto con l'assone. E può a sua volta essere stimolato alla degranolazione, nel tessuto periferico, da stimoli veicolati per via nervosa. Per anni, la natura infiammatoria che contri-

TABELLA III - FATTORI DI RISCHIO PER DOLORE PELVICO CRONICO NON-CICLICO E RELATIVO OR

Dolore pelvico cronico non-ciclico	OR
endometriosi	1.93
aborto	3.00
Pelvic Inflammatory Disease	6.30
pregresso taglio cesareo	3.18
aderenze pelviche	2.45
abuso fisico infantile	2.18
abuso sessuale età adulta	3.49
problemi di coppia	4.01
alcoolismo nei genitori	2.69
abuso alcool/droghe	4.61
ansia	2.28
depressione	2.69
disturbo post-traumatico da stress	5.47
sintomi psicosomatici	8.01

tratto da Pallavi Latthe et al (20)

buiva alla progressione delle lesioni nella cistite interstiziale era stata fortemente contrastata per la mancata evidenza dei mastociti, cellule critiche dell'infiammazione, nelle biopsie effettuate sulla parete vescicale, analogamente a quanto avveniva per la vestibolite vulvare. In realtà il problema era tecnico, in quanto venivano usati coloranti, come il Giemsa e il blu di toluidina, inadeguati per evidenziare il mastocita sia denso di vescicole, sia degranulato. Ora con le colorazioni immunostocchimiche, quali l'immunotriptasi (11), è stato possibile evidenziare un aumento significativo di mastociti nella parete della vescica, per lo meno nelle fasi iniziali della malattia, così come nella vestibolite vulvare, nell'endometriosi e nella sindrome del colon irritabile. I mastociti, presenti nelle fasi iniziali della patologia, si riducono di numero, fisiologicamente, nelle fasi tardive, quando la parete, che ha ormai perso gran parte della sua elasticità, e in cui la flogosi si è "raffreddata", mostra una struttura cicatriziale a colonne, esito di un processo infiammatorio pluriennale non riconosciuto e non trattato.

Tuttavia, le interazioni tra cistite interstiziale e vestibolite vulvare non sono solo legate al comune denominatore mastocitario, bensì a comuni fattori predisponenti ancora poco riconosciuti nella pratica clinica. Uno studio appena pubblicato da Peters et al (44), su *Urology*, condotto su 407 donne con cistite interstiziale e 5000 donne controllo, ha evidenziato come nella storia naturale della malattia ci sia un significativo aumento di fattori predisponenti, di tipo muscolare e sessuale, legati in particolare all'iper-tono dell'elevatore e alla dispareunia ad esso associata. Lo studio, osservazionale, e condotto mediante un questionario molto articolato, cui ha contribuito l'autrice (AG), ha evidenziato come nell'anamnesi delle donne affette da cistite interstiziale ci sia: a) fin dall'adolescenza, un aumento significativo, rispetto ai controlli, sia di paura del dolore nel rapporto ($p=0.009$) suggestiva di un vaginismo primario, sia di dispareunia primaria (*lifelong*) ($p=0.001$); nell'età adulta, le donne con IC presentavano significativamente più dolore pelvico cronico ($p=0.000$), paura del dolore e dispareunia ($p=0.000$). Dopo la diagnosi di IC, riferivano inoltre una riduzione significativa del desiderio ($p<0.000$), e della capacità orgasmica ($p<0.000$). Il valore medio di disfunzioni sessuali femminili (FSDS) nelle donne con diagnosi di IC era significativamente più alto (18.5SD 14.3) rispetto ai controlli (8.3SD 10.2) ($p<0.000$). Uno score superiore a >15 al FSDS indica sexual distress, ossia un impatto stressante causato dalla disfunzione sessuale (44).

Implicazioni cliniche

Il mastocita è una cellula critica anche nella cistite interstiziale, specie nelle fasi iniziali della malattia. L'attenzione ai fattori agonisti che ne causino l'iperattività,

e ai farmaci che la possano ridurre rappresenta una delle nuove frontiere diagnostico-terapeutiche della IC, in parallelo a quanto sta avvenendo alle altre patologie addomino-pelviche caratterizzate da dolore e che concorrono alla genesi del CPP. Lo studio di Peters et al (44) documenta per la prima volta nelle pazienti con IC: a) l'importanza dell'anamnesi sessuale fin dall'adolescenza, con attenzione alla "paura del rapporto", suggestiva non solo di vaginismo ma anche di difficoltà di eccitazione genitale, che, causando secchezza vaginale e minore congestione dei vasi periuretrali, predispongono vestibolo, uretra e trigono a microtraumi coitali ripetuti; il ruolo della dispareunia come segnale di allerta sull'iper-tono del pavimento pelvico come fattore predisponente alla patologia; l'indicazione pratica di una fisioterapia precoce per minimizzare la componente microtraumatica del quadro infiammatorio (44).

c) Nell'endometriosi

L'endometriosi è patologia cronica, causata dalla presenza di endometrio ectopico in altri organi e tessuti. È una delle cause più frequenti di dolore pelvico cronico nella donna (1, 2, 27, 30). Il tessuto endometrioso va incontro alle stesse modificazioni ormono-dipendenti dell'endometrio normale e si sfalda alla mestruazione, causando una risposta infiammatoria cronica (1, 2, 27, 30). Il ripetersi del sanguinamento periodico cronicizza l'iperattività del mastocita, da cui dipendono poi gli esiti cicatriziali (aderenze), le stenosi, le molteplici disfunzioni a carico dei diversi organi addomino-pelvici (ma anche extra-addominali).

Sono state recentemente dimostrate frequenti comorbidità (fino all'80%) tra cistite interstiziale ed endometriosi: "The evil twins of the chronic pelvic pain syndrome", secondo Chung et al (2002) che per primi ne hanno parlato, e che riconoscono nel mastocita iperattivo un possibile mediatore comune alle due patologie (45).

Implicazioni cliniche

La frequenza di questa comorbidità dovrebbe indurre l'urologo a indagare i sintomi suggestivi di endometriosi, in caso di IC, e il ginecologo quelli di cistite fino alla forma interstiziale, in caso di endometriosi, nonché a mettere in atto forme di terapia che consentano di indirizzare in parallelo i sintomi in entrambi i distretti specialistici contemporaneamente, così da ottenere una maggiore efficacia sia sulla riduzione della progressione delle due patologie, sia sul bersaglio dolore.

d) Nella sindrome del colon irritabile

In ambito sperimentale, crescono le evidenze: a) sul cross-talk tra patologie coloniche e vescicali (42); b) sui diversi meccanismi di passaggio di germi a partenza co-

lonica, quali l'*E. coli*, in vescica; c) sulla comune fisiopatologia infiammatoria, mediata dal mastocita, che prelude alla cronicizzazione del dolore (22, 25, 26, 28, 29). Anche la collaborazione tra gastroenterologi e urologi può essere foriera di una crescita scientifica e clinica, con una ottimizzazione della capacità diagnostica e terapeutica in entrambi gli ambiti specialistici.

Implicazioni cliniche

Nel dolore pelvico cronico, ma anche nelle sindromi dolorose specialistiche che vi precludono, è importante poter contare su un gruppo multidisciplinare di specialisti (urologo, ginecologo, proctologo, gastroenterologo, neurologo, psichiatra, fisioterapista) che condividano le conoscenze sulle basi multisistemiche del dolore e possano collaborare per una diagnosi precoce delle comorbilità e una messa a punto di più efficaci terapie multimodali.

Conclusioni

Sono numerose le comorbilità associate nel dolore pelvico cronico: urogenitali, proctologiche, ginecologiche, sessuologiche, psicoemotive. Quale che sia il sintomo sessuale o urogenitale lamentato dalla donna bisogna sempre indagare la comorbilità, per affrontare in modo efficace la diagnosi e la terapia del dolore pelvico cronico e sessuale. Ne deriva quindi l'importanza di una dettagliata storia clinica anamnestica, con un diario del dolore accurato e centrato sul ciclo, di un accurato esame pelvico e genitale (mappa del dolore, vestibolite, ragadi, ipertono dell'elevatore) e di una valutazione del ruolo dell'infiammazione cronica nell'eziologia del dolore con attenzione specifica ai complessi fattori che modulano la percezione del dolore.

Quest'attenzione multisistemica facilita una diagnosi articolata, prerequisito per un trattamento appropriato della comorbilità fisica ed emozionale del dolore pelvico cronico nella donna.

Riassunto

Il dolore è un'esperienza soggettiva complessa associata a rapide modificazioni neurovegetative, affettivo-emotive e cognitive. Riconosce cause biologiche, psicologiche e correlate al contesto. Tra le cause biologiche, l'infiammazione cronica, di diversa etiologia, è il fattore che più predispone al dolore cronico. Il mastocita dirige sia il processo dell'infiammazione cronica, sia il viraggio a dolore cronico, attraverso la produzione di Nerve Growth Factor (NGF) e altre neurotrofine. Le donne, nell'età fertile, sono più predisposte all'infiammazione cronica: le fluttuazioni degli estrogeni sono

fattori agonisti della degranolazione del mastocita, specie in fase premenstruale. Il dolore è nocicettivo, quando ci allerta su un danno in corso; vira a dolore neuropatico, quando diventa malattia in sé.

Il dolore pelvico cronico (CPP, Chronic Pelvic Pain) indica un dolore pelvico persistente o ricorrente di durata superiore ai 6 mesi, invalidante. Esso è responsabile del 10% delle visite ginecologiche ambulatoriali, del 40% delle laparoscopie diagnostiche e del 10-15% degli interventi di isterectomia. La comorbilità, ossia la copresenza di patologie e sindromi dolorose a carico di diversi organi addomino-pelvici, è tipica del dolore pelvico cronico. Ad essa contribuiscono cistiti, vestiboliti, sindrome del colon irritabile, endometriosi, proctiti, che riconoscono nel mastocita iperattivato e nell'infiammazione cronica da esso coordinata il denominatore fisiopatologico comune.

Il lavoro discute i principi generali della nocicezione, il ruolo emergente del mastocita, la fisiopatologia delle comorbilità, i fattori predittivi del CPP – biologici, psicosessuali, ambientali –, la necessità di uscire dall'ottica "iperspecialistica", per rileggere le singole patologie in chiave multisistemica, con particolare attenzione alla prospettiva urologica.

Indirizzo degli Autori:

Prof.ssa Alessandra Graziottin

Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica
"H. San Raffaele Resnati", Milano

Consultant Professor, Department of Urology,
Beaumont Hospital, Detroit, MI, USA

a.graziottin@studiograziottin.it

Bibliografia

1. Gelbaya TA, El-Halwagy HE. Focus on primary care: chronic pelvic pain in women CME review article. *Obstet and Gynecol Survey* 2001; 56(12): 757-63.
2. Graziottin A. Female sexual dysfunction: Assessment in: Bø K, Berghmans B, Mørkved S, Van Kampen M. (Eds), *Evidence-Based Physical Therapy For The Pelvic Floor - Bridging Science and Clinical Practice*, Elsevier, Oxford, UK, 2007, p. 266-277 disponibile su www.alessandragraziottin.it
3. Truls EBJ, Wolfgang W. Understanding chronic pelvic pain syndrome. *Curr Opin Urol* 2002; 12: 63-7.
4. Bonica JJ. Definitions and taxonomy of pain. In: *The management of Pain*, edited By Bonica JJ, Philadelphia, Lea & Febiger, 1990.
5. Turk DC. A diathesis-stress model of chronic pain and disability

- following traumatic injury. Pain Research and management 2002; 7(1): 9-20.
6. Graziottin A, Brotto LA. Vulvar Vestibulitis Syndrome: clinical approach. J Sex Marital Therapy 2004; 30: 125-39.
 7. 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: 678-95.
 8. Baron R, Schattschneider J, Binder A et al. Relationship between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case control study. Lancet 2002; 359: 1655-60.
 9. Kinet JP. The essential role of mast cells in orchestrating inflammation. Immunol Rev 2007; vol 217,1: 5-7.
 10. Theoharides TC, Kempuraj D, Tagen M et al. Differential release of mast cell mediators and the pathogenesis of inflammation. Immunol Rev 2007; vol 217(1): 65-78.
 11. Caughey GH. Mast cell tryptases and chymases in inflammation and host defense. Immunol Rev 2007; vol 217,1: 141-54.
 12. Metz M, Grimaldeston MA, Nakae S et al. Mast cells in the promotion and limitation of chronic inflammation. Immunol Rev 2007; vol 217,1: 304-28.
 13. Pezzone MA, Liang R, Fraser MO. A model of neural cross-talk and irritation in the pelvis: implications for the overlap of chronic pelvic pain disorders. Gastroenterology 2005; 128(7): 1953-64.
 14. Vincenti E, Graziottin A. Sexual Pain disorders: management by anesthetic blocks. In: Women's Sexual Function and Dysfunction: study, diagnosis and treatment, edited by Goldstein I, Davis S, UK, Taylor and Francis, 2006, 524-28.
 15. Mendell JR, Sahenk Z. Painful sensory neuropathy. NEJM 2003; 348(13): 1243-55.
 16. Berkley KJ, Holdcroft A. Sex and gender differences in pain. In: Textbook of pain, edited by Wall PD, Melzack R, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1999, 951-65.
 17. Bernardes SF, Keogh E, Lima ML. Bridging the gap between pain and gender research: a selective literature review. Eur J Pain 2007.
 18. Aloisi AM, Bonifazi M. Sex hormones, central nervous system and pain. Hormones and Behaviour 2005.
 19. Craft RM. Sex differences in drug- and non-drug-induced analgesia. Life Sciences 2003; 72: 2675-88.
 20. Latthe P, Mignini L, Gray R et al. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: a systematic review. Br Med J 2006; 332: 749-55.
 21. Bohm-Starke N, Hilliges M, Blomgren B et al. Increased blood flow and erythema in posterior vestibular mucosa in vulvar vestibulitis. Am J Obstet Gynecol 2001; 98: 1067-74.
 22. Fall M. Interstitial cystitis in Guidelines on chronic pelvic pain European Association of Urology. London 2003, 10-36.
 23. Bohm-Starke N, Hilliges M, Falconer C et al. Neurochemical characterization of the vestibular nerves in women with vulvar vestibulitis syndrome. Gynecol and Obstet Investigation 1999; 48: 270-75.
 24. Bohm-Starke N, Hilliges M, Brodda-Jansen G et al. Psychophysical evidence of nociceptor sensitization in vulvar vestibulitis syndrome. Pain 2001; 94: 177-83.
 25. Sant GR, Kempuraj D, Marchand JE et al. The mast cell in interstitial cystitis : role in pathophysiology and pathogenesis. Urology 2007; 69: 34-40.
 26. Nazif O, Teichman JM, Gebhart GF. Neural upregulation in interstitial cystitis. Urology 2007; 69: 24-33.
 27. Graziottin A, Rovei V. Sexual pain disorders in Sexual Health, edited by Owens AF, Tepper MS, Praeger Westport (USA)-London (UK), 2007, 287-313. disponibile su www.alessandragraziottin.it
 28. Barbara G, Wang B, Stanghellini V et al. Mast-cell dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2007; 132: 26-37.
 29. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2004; 126(3): 693-702.
 30. Anaf V, Chapron C, El Nakadi I et al. Pain, mast cells, and nerves in peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis. Fertil Steril 2006; 86(5): 1336-43.
 31. Wesselmann U, Burnett AL, Heinberg LJ. The urogenital and rectal pain syndromes (review). Pain 1997; 73(3): 269-94.
 32. Lucas HJ, Brauch CM, Settas L et al. Fibromyalgia: new concepts of pathogenesis and treatment. Int J Immunopathol Pharmacol 2006; 19(1): 5-10.
 33. Grundtman C, Salomonsson S, Dorph C et al. Immunolocalization of interleukin-1 receptors in the sarcolemma and nuclei of skeletal muscle in patients with idiopathic inflammatory myopathies. Arthritis Rheum 2007; 56(2): 674-87.
 34. Bornstein J, Cohen Y, Zarfati D et al. Involvement of heparanase in the pathogenesis of localized vulvodynia. Int J Gynecol Pathol 2008; 27(1): 136-41.
 35. Bornstein J, Goldschmid N, Sabo E. Hyperinnervation and mast cell activation may be used as histopathologic diagnostic criteria for vulvar vestibulitis. Gynecol Obstet Invest 2004; 58(3): 171-78.
 36. Halperin R, Zehavi S, Vaknin Z et al. The major histopathologic characteristics in the vulvar vestibulitis syndrome. Gynecol Obstet Invest 2005; 59(2): 75-9.
 37. Jaggar SI, Hasnie FS, Sellaturay S et al. 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.
 38. Farquhar-Smith WP, Jaggar SI, Rice AS. Attenuation of nerve growth factor induced hyperalgesia via cannabinoid CB1 and CB-like receptors. Pain 2002; 97(1-2): 11-21.
 39. Glazer HLL. Treatment of vulvar vestibulitis syndrome with electromyographic feedback of pelvic floor musculature. Journal of Reprod Med 1995; 40: 283-90.
 40. Gershon MD, Tack J. The serotonin signal system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. Gastroenterology 2007; 132(1): 397-414.
 41. Bergeron S, Binik YM, Khalife S et al. 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.
 42. Ustinova EE, Fraser MO, Pezzone MA. Colonic irritation in the rat sensitizes urinary bladder afferents to mechanical and chemical stimuli: an afferent origin of pelvic organ cross-sensitization. Am J Physiol Renal Physiol 2006; 290(6): F1478-87.
 43. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA 1999; 281(6): 537-42.
 44. Peters KM, Killinger KA, Carrico DJ et al. Sexual function and sexual distress in women with interstitial cystitis: a case-control study. Urology 2007; 70(3): 543-47.
 45. Chung MK, Chung RR, Gordon D et al. The evil twins of chronic pelvic pain syndrome: endometriosis and interstitial cystitis. JSLS 2002; 6(4): 311-14.

Giunto in redazione il 18.01.2008

Accettato il 27.03.2008