

# GINECOLOGIA ENDOCRINO-METABOLICA: I TRIGGER NEGLETTI DI INFIAMMAZIONE E DOLORE NELLA DONNA

**Annamaria Colao**

*Professore ordinario di Endocrinologia, Chairholder Cattedra Unesco "Educazione alla Salute e allo Sviluppo Sostenibile", Dipartimento di Medicina clinica e Chirurgia, Università Federico II, Napoli  
Primario UOC di Endocrinologia, diabetologia e andrologia, AOU Federico II, Napoli  
Presidente della Società Italiana di Endocrinologia*

La letteratura scientifica ha ormai raggiunto un accordo unanime sull'esistenza di una differenza di genere nell'ambito della sintomatologia dolorosa. Recenti studi epidemiologici indicano infatti che il sesso femminile è colpito da un numero maggiore di sindromi algiche, nelle quali il dolore assume spesso un decorso cronico-recidivante. Inoltre, l'intensità della sintomatologia algica percepita dalla donna è maggiore che nell'uomo. Nello specifico, tale differenza di genere è massima nell'ambito del dolore addomino-pelvico.

Il termine **"dolore pelvico cronico"** (*Chronic Pelvic Pain, CPP*) indica una sindrome algica, a carattere ciclico o aciclico, la cui origine viene percepita a livello della regione pelvica, della durata di almeno 6 mesi. Tale sindrome è spesso accompagnata da una serie di conseguenze negative sul bilancio di salute globale, impattando sulla sfera cognitiva, umorale e sessuale della donna. Spesso al dolore si associano infatti sintomi di **disfunzione urologica** (urgenza minzionale, ritenzione urinaria), **gastrointestinale** (nausea, alterazioni della frequenza dell'alvo in assenza di ematochezia, dolore e gonfiore addominale diffuso) e **miofasciale** (disfunzione del pavimento pelvico), nonché **disturbi psichiatrici** (ansia, depressione, disturbi del sonno).

Il CPP è una condizione estremamente comune: si stima infatti che circa il **26% della popolazione femminile** in età fertile ne sia affetta. L'impatto di questa sindrome sul sistema sanitario è rilevante, considerando che rappresenta il motivo del 10% delle visite ginecologiche ambulatoriali, del 40% delle laparoscopie e del 12% delle isterectomie negli Stati Uniti annualmente. Per quanto riguarda i dati epidemiologici europei, invece, uno studio *cross-sectional* riporta una prevalenza di CPP di circa il 15%. **Ciononostante, il CPP è di origine non ginecologica in circa l'80% dei casi.**

L'etiopatogenesi del CPP è estremamente varia e complessa, comprendendo cause ginecologiche e non ginecologiche (gastroenterologiche, urologiche, muscolo-scheletriche etc.) che spesso agiscono in concerto. Infatti, è stato riscontrato che il 48% delle donne affette da cistite interstiziale presenta anche endometriosi, e che nel 30-75% delle donne con cistite interstiziale coesiste una sindrome dell'intestino irritabile. Inoltre, il CPP spesso si sovrappone ad altri disturbi dolorosi non pelvici (emicrania, fibromialgia), che contribuiscono alla severità del quadro clinico e al grado di disabilità delle pazienti. La coesistenza di sindromi ginecologiche e non ginecologiche nel CPP può essere spiegata da **diversi meccanismi patogenetici**, tra i quali:

- alterazioni neurotrasmettitoriali a carico del sistema nervoso sia centrale che periferico;

- disfunzioni neuroendocrine;
- alterazioni immunologiche e infiammatorie (locali e sistemiche);
- disturbi psichiatrici e traumi infantili pregressi.

Le strutture viscerali (utero, intestino, vescica, etc.) e somatiche (cute, muscolatura, fasce, ossa, etc.) della regione pelvica condividono simili *pathway* neuronali, il che implica che differenti patologie (somatiche e viscerali) possono manifestarsi con una sintomatologia algica molto simile. Ciò rende il percorso di diagnosi differenziale tra dolore somatico e dolore viscerale estremamente complicato, con conseguente ritardo nella diagnosi e persistenza del dolore. Questo accade per la presenza di due distinti fenomeni:

- **la visceroviscero cross-sensitizzazione** (per la quale uno stimolo nocicettivo in un viscere pelvico determina un'ipersensitizzazione di un altro organo limitrofo altrimenti sano);
- **la convergenza viscerosomatica** (per la quale uno stimolo nocicettivo a carico di un viscere pelvico determina una sensitizzazione di strutture somatiche sane ad esso limitrofe).

Ciò spiega perché patologie estremamente differenti fra loro quali sindrome dell'intestino irritabile, endometriosi e cistite interstiziale possono tutte presentarsi con dolore pelvico, ipertonicità muscolare, mialgia e disfunzione diffusa della muscolatura pelvica, addominale e lombare.

Di converso, persistenti stimoli nocicettivi provenienti dalla muscolatura pelvica (per ferite o interventi chirurgici) possono provocare dolore e malfunzionamento a carico dei visceri pelvici, con conseguente costipazione, urgenza minzionale e incompleto svuotamento vescicale.

Inoltre, i continui *input* dalle strutture periferiche (viscerali e somatiche) al midollo spinale e all'encefalo possono determinare **una sensibilizzazione del sistema nervoso centrale e una inibizione delle sue capacità di modulazione del dolore**, con conseguente sviluppo di dolore diffuso (anche oltre la regione pelvica), disturbi del sonno e deflessione del tono dell'umore. Da questo punto di vista, il contributo del sistema nervoso centrale alla patogenesi del CPP è suggerito dalla sua frequentissima associazione con fibromialgia, sindrome da affaticamento cronico, disturbi dell'articolazione temporo-mandibolare e dolore lombare cronico. Un altro interessante *link* tra infiammazione e CPP è rappresentato dalla **disfunzione mastocitaria**. A oggi i mastociti vengono considerati come uno dei *trigger* più importanti dell'infiammazione cronica di basso grado che caratterizza le patologie associate a CPP, come endometriosi, vulvodinia, cistite interstiziale e sindrome dell'intestino irritabile. In questo tipo di patologie si verifica un incremento locale del numero di mastociti, nonché il loro passaggio da uno stato quiescente a uno attivato. L'attivazione mastocitaria esita nella loro degranolazione, con un rilascio di numerosi mediatori (istamina, triptasi, etc.) che amplificano il processo infiammatorio tramite il reclutamento di altre cellule immuni e sensibilizzano i nocicettori periferici e i neuroni spinali di primo ordine. Si sviluppa così **un circolo vizioso di nocicezione-infiammazione** che esita in ultima analisi in una cronicizzazione del dolore.

L'evidenza di queste alterazioni neuroinfiammatorie nella patogenesi del CPP spiega almeno in parte i casi in cui i trattamenti convenzionali (medici e/o chirurgici) si rivelano inefficaci, e pone le basi per lo sviluppo di **nuove strategie**

**farmacologiche** che vadano a bersagliare i mastociti periferici e centrali.

È ormai noto che la condizione di **sovrappeso/obesità** è associata a un aumento del rischio di patologie cardiometaboliche e a un incremento dei livelli di dolore. Alcuni studi hanno infatti riportato una forte correlazione tra aumento dell'indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI) e sindromi dolorose croniche come l'osteoartrite e il dolore lombare cronico. Riguardo all'associazione tra BMI e dolore pelvico cronico la letteratura scientifica ha finora fornito pochi dati. Studi preliminari hanno dimostrato che donne con un più alto BMI pre-gestazionale presentano un rischio aumentato di dolore pelvico durante la gravidanza. L'aumento del rischio di sindromi algiche nella donna affetta da obesità è riconducibile non solo alle **alterazioni dell'equilibrio biomeccanico** dovute al sovraccarico delle strutture muscolo-scheletriche, ma probabilmente anche allo **stato metainfiammatorio cronico** che spesso caratterizza queste pazienti. Inoltre, sembrerebbe che l'obesità sia in grado di influenzare la **soglia del dolore** delle pazienti, probabilmente a causa dei cambiamenti ormonali, metabolici e adipochinici che si verificano in questa condizione. È stato infatti dimostrato un ruolo degli **ormoni del circuito fame-sazietà**: ad esempio, la leptina (ormone ad azione anoressizzante i cui livelli sono frequentemente elevati nell'obesità) presenta un effetto pro-nocicettivo, mentre le oressine A e B hanno al contrario un effetto analgesico. Più recentemente, nella relazione tra obesità e CPP è stata chiamata in causa l'**alterazione del microbiota intestinale e vaginale**. Oltre a influenzare l'assorbimento di nutrienti, l'immuno-infiammazione e la funzione di barriera mucosale, il microbiota intestinale ha anche la capacità di regolare i livelli circolanti di estrogeni attraverso l'estroboloma, ovvero l'insieme di tutti i geni codificanti per enzimi metabolizzanti gli estrogeni contenuti nel microbioma. In particolare, alcune specie batteriche della microflora intestinale (*Escherichia Coli*, *Bacteroides Fragilis* e *Streptococcus Agalactiae*) sono in grado di effettuare una deconiugazione del 17-β estradiolo coniugato con acido glucuronico tramite l'enzima β-glucuronidasi, favorendo in tal modo un ricircolo entero-epatico e quindi il riassorbimento di estrogeni attivi. Di conseguenza, una condizione di disbiosi intestinale, piuttosto frequente nelle donne affette da obesità, potrebbe portare a una disregolazione dei livelli circolanti di estrogeni e stati patologici da essa derivanti. Ad esempio, un'alterazione della microflora intestinale potrebbe contribuire allo **sviluppo di endometriosi e CPP** promuovendo uno stato infiammatorio cronico e una disregolazione ormonale.

In aggiunta a ciò, è stato dimostrato che il microbiota intestinale può influenzare la trasmissione neuronale tramite la produzione di **svariati metaboliti neuroattivi**, fra i quali la serotonina, il GABA e il glutammato. Una volta entrati nel torrente ematico, questi composti neuroattivi interagiscono con specifici recettori posti a livello cerebrale e ipotalamico, in particolare nei neuroni Gn-RH secernenti. In questo modo, **alterazioni del microbiota intestinale potrebbero condurre sia a una sensitizzazione centrale al dolore che a disregolazioni nell'asse gonadotropo**.

Recenti studi hanno inoltre dimostrato che l'obesità si associa anche ad **alterazioni del microbiota vaginale**. In particolare, le donne affette da obesità presentano una minore dominanza del genere *Lactobacillus* e una maggiore abbondanza di specie anaerobiche coinvolte nello sviluppo di vaginosi batterica (*Dialister* spp,

*Anaerococcus Vaginalis* e *Prevotella Timonensis*). Questa flora batterica patogena è potenzialmente in grado di ascendere dalla cervice alla cavità uterina, causando infiammazione e danno locale a carico dell'endometrio, e contribuendo allo sviluppo di endometriosi e dolore pelvico cronico.

A porre ulteriore enfasi sullo stretto legame intercorrente fra microbiota e dolore cronico, diversi studi hanno identificato un'associazione tra elevazione dei livelli di prostaglandine nel fluido mestruale e incremento di numerosi mediatori infiammatori lipopolisaccaride-indotti nelle donne affette da dismenorrea. L'incremento di questi mediatori sarebbe in grado di provocare **una disperistalsi uterina**, con conseguente esacerbazione del dolore pelvico.

Altra condizione endocrinologica che risulta essere associata allo sviluppo di dolore pelvico cronico è l'**ipertiroidismo**. A tal proposito, uno studio longitudinale condotto in Taiwan ha dimostrato che le pazienti affette da *bladder pain syndrome*/cistite interstiziale (BPS/CI) tendevano ad essere affette da ipertiroidismo con una frequenza circa doppia rispetto ai controlli. Il *link* patogenetico che lega l'ipertiroidismo alla BPS/CI non è ancora chiarito; tuttavia, si ipotizza che un ruolo determinante sia giocato dallo **sbilanciamento del sistema nervoso autonomo** che questa endocrinopatia determina, con un incremento del tono simpatico e un decremento del tono parasimpatico.

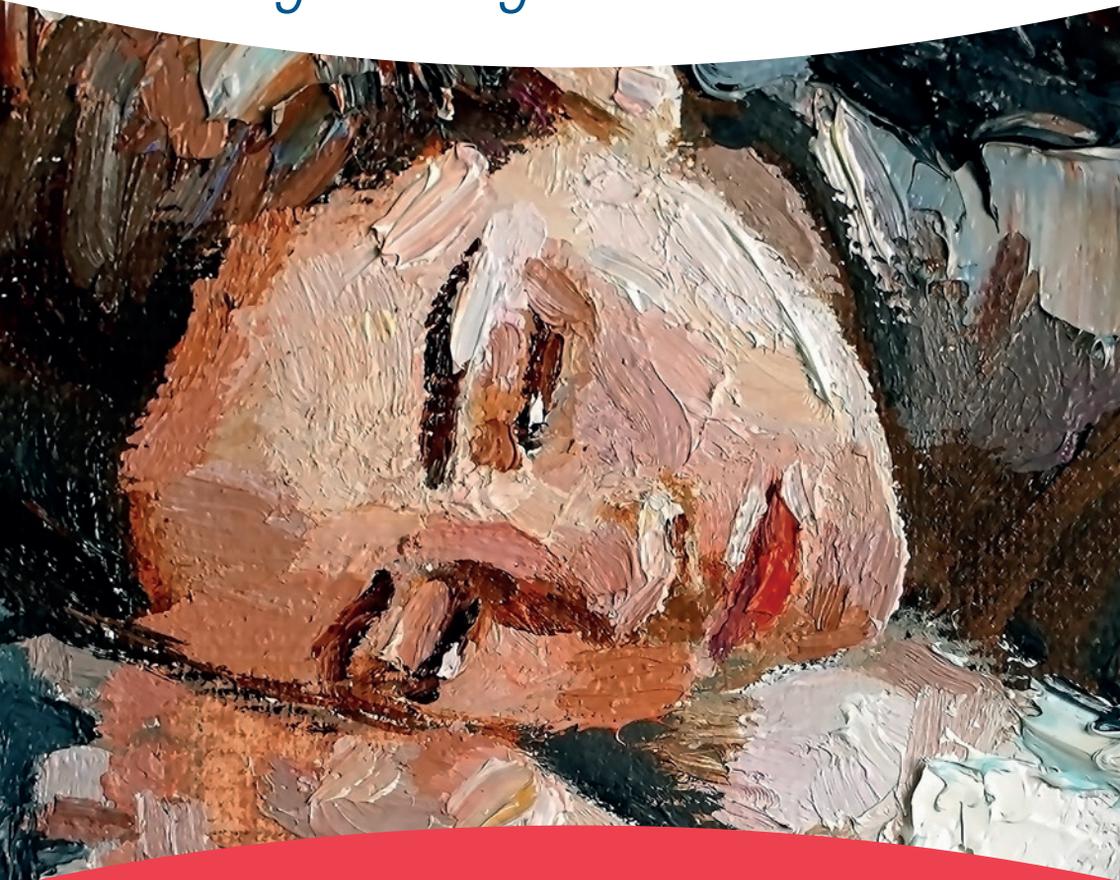
## Conclusioni

Il CPP della donna è **una sindrome dall'etiopatogenesi complessa e multifattoriale**, e come tale necessita di un approccio multidisciplinare che veda la collaborazione di svariate figure specialistiche (ginecologi, endocrinologi, gastroenterologi, urologi, psicologi/psichiatri), al fine di ottenere un rapido e corretto inquadramento diagnostico e un trattamento ottimale.

## Bibliografia

- Auriemma RS, Scairati R, Del Vecchio G, Liccardi A, Verde N, Pirchio R, Pivonello R, Ercolini D, Colao A. The Vaginal microbiome: a long urogenital colonization throughout woman life. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Jul 6;11:686167
- Ayorinde AA, Bhattacharya S, Druce KL, Jones GT, Macfarlane GJ. Chronic pelvic pain in women of reproductive and post-reproductive age: a population-based study. *Eur J Pain*. 2017 Mar;21(3):445-455
- Biering K, Nøhr EA, Olsen J, Andersen AM, Hjöllund NH, Juhl M. Pregnancy-related pelvic pain is more frequent in women with increased body mass index. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Oct;90(10):1132-9
- Chung SD, Liu SP, Lin CC, Li HC, Lin HC. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis is associated with hyperthyroidism. *PLoS One*. 2013 Aug 21;8(8):e72284
- Graziottin A, Skaper SD, Fusco M. Mast cells in chronic inflammation, pelvic pain and depression in women. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Jul;30(7):472-7
- Guneli E, Gumustekin M, Ates M. Possible involvement of ghrelin on pain threshold in obesity. *Med Hypotheses*. 2010 Mar;74(3):452-4
- Gurian MB, Mitidieri AM, da Silva JB, da Silva AP, Pazin C, Poli-Neto OB, Nogueira AA, dos Reis EJ, Rosa-e-Silva JC. Measurement of pain and anthropometric parameters in women with chronic pelvic pain. *J Eval Clin Pract*. 2015 Feb;21(1):21-7
- Lamvu G, Carrillo J, Ouyang C, Rapkin A. Chronic pelvic pain in women: a review. *JAMA*. 2021 Jun 15;325(23):2381-2391
- Qi X, Yun C, Pang Y, Qiao J. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. *Gut Microbes*. 2021 Jan-Dec;13(1):1-21
- Salliss ME, Farland LV, Mahnert ND, Herbst-Kralovetz MM. The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain. *Hum Reprod Update*. 2021 Dec 21;28(1):92-131
- Stratton P, Khachikyan I, Sinaii N, Ortiz R, Shah J. Association of chronic pelvic pain and endometriosis with signs of sensitization and myofascial pain. *Obstet Gynecol*. 2015 Mar;125(3):719-728
- Wright LJ, Schur E, Noonan C, Ahumada S, Buchwald D, Afari N. Chronic pain, overweight, and obesity: findings from a community-based twin registry. *J Pain*. 2010 Jul;11(7):628-35

# **DOLORE, INFIAMMAZIONE E COMORBILITÀ** *in ginecologia e ostetricia*



**MILANO** 23 Novembre 2022

**ATTI E APPROFONDIMENTI  
DI FARMACOLOGIA**

*A cura di Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Stefano Uccella*

# PROGRAMMA

08:00-08:30	Registrazione dei partecipanti
08:30-09:00	Presentazione del Corso Annamaria Colao (Napoli), Alessandra Graziottin (Milano), Stefano Uccella (Verona)

---

<b>09:00-11:00</b>	<b>Lecture introduttive - Lo scenario del dolore nella donna. Stato dell'arte</b> Moderatori: Nicoletta Di Simone (Milano), Stefano Uccella (Verona)
09:00-09:25	<b>Genomica e dolore: che cosa ci può rivelare lo studio del DNA?</b> Sabrina Rita Giglio (Cagliari)
09:25-09:50	<b>Ginecologia endocrino-metabolica: i trigger negletti di infiammazione e dolore nella donna</b> Annamaria Colao (Napoli)
09:50-10:15	<b>Che cosa c'è dentro il dolore pelvico? Dalla fisiopatologia al razionale di cura</b> Alessandra Graziottin (Milano)
10:15-10:40	<b>Intestino, microbiota e cervello viscerale: la prima regia del dolore</b> Vincenzo Stanghellini (Bologna)
10:40-11:00	Discussione
11:00-11:15	Coffee Break

---

<b>11:15-13:40</b>	<b>Sessione - Endometriosi e dolore: la sfida della diagnosi precoce e le strategie di cura</b> <b>- PRIMA PARTE: Endometriosi e dolore in comorbidità: impatto sulla sessualità. Consensus di Strasburgo 2022</b> Moderatori: Marcello Ceccaroni (Verona), Annamaria Colao (Napoli)
11:15-11:30	<b>Endometriosi, dolore e sessualità: come superare le persistenti omissioni diagnostiche?</b> Alessandra Graziottin (Milano)
11:30-11:45	<b>Dismenorrea e cicli mestruali abbondanti: sono predittivi di endometriosi e disfunzioni sessuali?</b> Angela Cuccarollo (Verona)
11:45-12:00	<b>Endometriosi: dolore sessuale e disfunzioni sessuali femminili in comorbidità</b> Elisa Maseroli (Firenze)
12:00-12:15	<b>Terapia medica per endometriosi, prima e dopo chirurgia: la sfida di proteggere salute e sessualità</b> Silvia Baggio (Verona)
	<b>- SECONDA PARTE: Endometriosi e dolore: strategie di cura</b> Moderatori: Sabrina Rita Giglio (Cagliari), Vincenzo Stanghellini (Bologna)
12:15-12:30	<b>Contraccezione ormonale e controllo del dolore pelvico nell'adolescente</b> Metella Dei (Firenze)
12:30-12:45	<b>Progestinici e controllo del dolore: come personalizzare la scelta</b> Annamaria Paoletti (Cagliari)
12:45-13:00	<b>LARC ed endometriosi: ragioni della scelta</b> Giovanni Grandi (Modena)
13:00-13:25	<b>Lettura - Il dolore pelvico da endometriosi: quando come e perché interviene il ginecologo chirurgo</b> Marcello Ceccaroni (Verona)
13:25-13:40	Discussione

13:40-14:30	Lunch
<b>14:30-15:30</b>	<b>Sessione - Dolore pelvico e comorbidità</b> Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Annamaria Paoletti (Cagliari)
14:30-14:55	<b>Letture - Il dolore vulvare: visione e strategie terapeutiche</b> Filippo Murina (Milano)
14:55-15:00	Discussione
15:00-15:25	<b>Letture - Il dolore genitale oncologico: quando, come e perché interviene il ginecologo oncologo</b> Stefano Uccella (Verona)
15:25-15:30	Discussione
<b>15:30-17:30</b>	<b>Sessione - Il dolore genitale e sessuale dopo il parto</b> Moderatori: Roberta Anniverno (Milano), Claudio Crescini (Bergamo)
15:30-15:45	<b>Prevenzione del dolore in Ostetricia: focus sulla gravidanza</b> Nicoletta Di Simone (Milano)
15:45-16:00	<b>Prevenzione dei traumi perineali e del dolore correlato nel post parto</b> Claudio Crescini (Bergamo)
16:00-16:15	<b>Diagnosi e cura del dolore sessuale dopo il parto</b> Alessandra Graziottin (Milano)
16:15-16:30	<b>Testimonianza - L'allattamento materno: le vulnerabilità da proteggere</b> Cecilia C.
16:30-16:45	<b>Depressione e dolore dopo il parto</b> Roberta Anniverno (Milano)
16:45-17:00	<b>Valorizzare l'allattamento in un puerperio senza dolore</b> Fabiana Giordano (Napoli)
17:00-17:15	<b>Il ruolo dell'ossigenoterapia antidolore in puerperio</b> Dania Gambini (Milano)
17:15-17:30	Discussione
<b>17:30-18:40</b>	<b>Sessione - Il dolore in postmenopausa tardiva</b> Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Paola Salzano (Napoli)
17:30-17:55	<b>Il dolore osteomuscolare dopo la menopausa: diagnosi e strategie terapeutiche</b> Andrea Giusti (Genova)
17:55-18:10	<b>Sindrome genito-urinaria della menopausa: dalla fisiopatologia al ruolo degli androgeni</b> Dania Gambini (Milano)
18:10-18:25	<b>Sindrome genito-urinaria della menopausa: quando usare l'ospemifene</b> Novella Russo (Roma)
18:25-18:40	Discussione
18:40-19:00	<b>Conclusioni e compilazione questionario ECM</b>

Prefazione	<i>Pag. 06</i>
Ringraziamenti	<i>Pag. 09</i>
Genomica e dolore: che cosa ci può rivelare lo studio del DNA?	<i>Pag. 10</i>
Ginecologia endocrino-metabolica: i <i>trigger</i> negletti di infiammazione e dolore nella donna	<i>Pag. 14</i>
Che cosa c'è dentro il dolore pelvico cronico: dalla fisiopatologia al razionale di cura	<i>Pag. 18</i>
Intestino, microbiota e cervello viscerale: la prima regia del dolore	<i>Pag. 23</i>
Endometriosi, dolore e sessualità: come superare le persistenti omissioni diagnostiche?	<i>Pag. 28</i>
Dismenorrea severa e cicli mestruali abbondanti: sono predittivi di endometriosi e disfunzioni sessuali?	<i>Pag. 38</i>
Endometriosi: dolore sessuale e disfunzioni sessuali femminili in comorbilità	<i>Pag. 49</i>
Terapia medica per endometriosi, prima e dopo chirurgia: la sfida di proteggere salute e sessualità	<i>Pag. 57</i>
Contracezione ormonale e controllo del dolore pelvico nell'adolescente	<i>Pag. 68</i>
Progestinici orali e controllo del dolore: come personalizzare la scelta	<i>Pag. 69</i>
LARC ed endometriosi: ragioni della scelta	<i>Pag. 75</i>
Il dolore pelvico da endometriosi: quando, come e perché interviene il ginecologo chirurgo	<i>Pag. 80</i>
Il dolore genitale oncologico: quando, come e perché interviene il ginecologo oncologo	<i>Pag. 85</i>
Prevenzione del dolore in ostetricia: focus sulla gravidanza	<i>Pag. 89</i>
Prevenzione dei traumi perineali e del dolore correlato nel post parto	<i>Pag. 95</i>

Diagnosi e cura del dolore sessuale dopo il parto	<i>Pag. 100</i>
Depressione e dolore dopo il parto	<i>Pag. 110</i>
Valorizzare l'allattamento in un puerperio senza dolore	<i>Pag. 115</i>
Il ruolo dell'ossigenoterapia antidolore in puerperio	<i>Pag. 117</i>
Il dolore osteomuscolare: diagnosi e strategie terapeutiche	<i>Pag. 120</i>
Sindrome genito-urinaria della menopausa: dalla fisiopatologia al ruolo degli androgeni	<i>Pag. 126</i>
Sindrome genito-urinaria della menopausa: quando usare l'ospemifene	<i>Pag. 131</i>

## **APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA**

Salute e igiene perineale, vulvare e vaginale: una visione dinamica e integrata	<i>Pag. 139</i>
Ospemifene: le evidenze sul fronte del dolore	<i>Pag. 148</i>
Estetrolo e drospirenone: sinergie e vantaggi nella contraccezione orale	<i>Pag. 155</i>
Fibromi uterini sintomatici: nuove opportunità terapeutiche	<i>Pag. 161</i>