

Dolore viscerale: dalla fisiopatologia alla semeiotica

*Maria Adele Giamberardino, Giannapia Affaitati, Mariangela Lopopolo, Raffaele Costantini**

Ce.S.I., Fondazione "G. D'Annunzio", Chieti

*Istituto di Patologia Chirurgica, Università di Chieti

Premessa

Il dolore a partenza dagli organi interni è un riscontro estremamente frequente in medicina e una delle ragioni principali di consultazione sanitaria da parte dei pazienti, sia che si manifesti in forma acuta, oppure ricorrente o cronica. Gli studi epidemiologici dimostrano infatti che il 25% della popolazione soffre di dolore addominale intermittente, il 20% presenta dolore toracico, mentre il 24% delle donne lamenta dolore pelvico [Giamberardino e Costantini, 2009].

Il **tempestivo e corretto inquadramento del dolore viscerale** nella pratica clinica è indispensabile anche perché il sintomo può essere espressione di condizioni potenzialmente pericolose per la vita del paziente (es. infarto miocardico, pancreatite acuta, peritonite) [Giamberardino et Al, 2006]. Tale inquadramento non è, tuttavia, sempre agevole, poiché – a differenza del dolore somatico - **il dolore viscerale presenta caratteristiche molto variabili** sia interindividuali che nell'arco del tempo nello stesso individuo, nonché in relazione al sesso e all'età del paziente [Cervero, 2009]. Il quadro clinico è inoltre spesso complicato dalla presenza di patologie viscerali concomitanti, che danno luogo ad interazioni sintomatologiche complesse [Giamberardino et Al, 2010].

Le modalità attraverso le quali il **sintomo** può estrinsecarsi in clinica sono pertanto diverse e spesso in combinazione fra loro:

- a) dolore viscerale vero;
- b) dolore riferito senza iperalgesia;
- c) dolore riferito con iperalgesia;
- d) iperalgesia viscerale;
- e) iperalgesia visceroviscerale [Giamberardino e Costantini, 2009].

Le peculiarità clinico-semeiologiche del dolore viscerale **sono riconducibili alla sua complessa patogenesi, interamente diversa da quella del dolore somatico** [Cervero, 2009; Sikandar e Dickenson, 2012].

Obiettivo della presentazione

Lo scopo della presentazione è quello di:

illustrare i principi fisiopatologici della nocicezione viscerale come base per interpretare le diverse modalità con le quali il sintomo si manifesta in clinica; descrivere le caratteristiche clinico-semeiologiche dei diversi fenomeni di nocicezione viscerale e il procedimento diagnostico per una loro corretta individuazione.

Risultati

Gli stimoli adeguati a produrre dolore nei visceri sono diversi da quelli che inducono dolore nelle strutture somatiche (Box 1).

Box 1 – Gli stimoli del dolore nei visceri

1. Abnorme distensione e contrazione della parete muscolare dei visceri cavi
2. Distensione rapida della capsula dei visceri parenchimatosi
3. Anossia improvvisa della muscolatura viscerale
4. Formazione ed accumulo di sostanze algogene
5. Azione diretta di stimoli chimici
6. Trazione o compressione di legamenti e vasi
7. Necrosi di alcune strutture
8. Stati infiammatori

Gli stati infiammatori sono particolarmente importanti, in quanto **in grado non soltanto di dare dolore per sé ma anche di “sensibilizzare” l’organo**, rendendolo responsivo nei confronti di stimoli precedentemente non capaci di evocare sensazioni algogene.

I recettori capaci di codificare stimoli dolorosi nei visceri sono sia **recettori di intensità** (segnalano dolore attraverso un aumento della frequenza di scarica), che **recettori ad alta soglia**, sensibili unicamente a stimoli nocivi (nocicettori), che **recettori “silenti”**, in grado di attivarsi unicamente in condizioni di franca patologia come, appunto, l’infiammazione.

La densità di innervazione dei visceri è scarsa, se confrontata con quella delle strutture somatiche; inoltre, le poche fibre afferenti sensitive viscerali subiscono una grande “divergenza funzionale” nel sistema nervoso centrale, ovvero vanno ad attivare multipli segmenti del midollo spinale. Nel midollo, come pure nei centri superiori, le fibre afferenti viscerali convergono sistematicamente con le fibre somatiche sugli stessi neuroni sensitivi (convergenza viscerosomatica). In larga misura esiste inoltre anche una convergenza visceroviscerale, con fibre afferenti da più organi interni che fanno capo alle stesse cellule sensitive: ad esempio, un’ampia convergenza visceroviscerale è stata documentata fra colon-retto, utero, vagina e vescica urinaria [Brumovsky e Gebhart, 2010; Cervero, 2009].

Il dolore viscerale si manifesta in clinica con un caratteristico andamento temporale [Giamberardino et Al, 2006; Giamberardino e Costantini, 2009]. Il **dolore viscerale vero** è tipicamente percepito all’esordio di un processo algogeno originato dagli organi interni. E’ una sensazione vaga, imprecisa e mal localizzata, percepita sempre nella stessa sede, qualsiasi sia il viscere in sofferenza (regione centrale toracica o addominale, in prevalenza regione sternale bassa ed epigastrica). Viene descritta come sorda, gravativa, oppressiva, di intensità variabile da lieve a massimale, con nessun rapporto di proporzionalità fra l’entità del danno d’organo e l’intensità stessa del sintomo.

Il dolore viscerale vero è tipicamente accompagnato da **marcati segni neurovegetativi** (pallore, sudorazione, nausea, vomito, bradicardia, pollachiuria, disturbi dell’alvo, distermia) e **reazioni emozionali** come ansia, angoscia, talora senso di morte imminente. In alcuni casi la sofferenza viscerale diretta si può presentare esclusivamente con la reazione vegetativa ed emotiva (equivalenti del dolore viscerale vero). Stimoli addizionali applicati sull’area del dolore non incrementano la sensazione. Il sintomo si manifesta con andamento continuo, subcontinuo, ondulante, accessionale e ha durata limitata: da minuti ad ore.

Le caratteristiche del dolore viscerale vero o diretto vengono normalmente spiegate sulla base delle conoscenze sull’innervazione sensitiva dei visceri. La loca-

lizzazione centrale del sintomo si deve al fatto che la maggior parte dei visceri possiede una innervazione sensitiva bilaterale, o prevalentemente bilaterale. La scarsa discriminazione spaziale del dolore in questa fase è attribuita alla ridotta densità di innervazione sensitiva dei visceri unita all'estesa divergenza funzionale delle fibre sensitive viscerali nel sistema nervoso centrale. Infine la sede comune del dolore a dispetto della diversità del viscere affetto è in parte dovuta al fenomeno della convergenza viscero-viscerale nel sistema nervoso centrale, per il quale fibre afferenti da più organi interni fanno capo agli stessi neuroni sensitivi [Cervero, 2009].

Il dolore viscerale vero è comunque sempre transitorio, come più sopra sottolineato. Dopo minuti od ore, **il sintomo si estingue o si trasforma, assumendo le caratteristiche del dolore riferito**. Con il termine di dolore riferito, si intende un dolore che viene percepito in un'area diversa da quella in cui si produce la stimolazione algogena. In questa fase il dolore viscerale non viene più avvertito in una sede comune (centrale), ma in aree somatiche che differiscono a seconda dell'organo interessato, e che si trovano in genere comprese nell'ambito dello stesso dermatomero, miomero o scleromero dell'organo stesso. Si distinguono 2 tipi di dolore riferito: senza e con iperalgesia.

Nel **dolore riferito senza iperalgesia** stimoli addizionali esercitati sull'area di riferimento non incrementano la sintomatologia dolorosa e l'infiltrazione di anestetico locale nella sede in cui il dolore è percepito non determina alcuna modificazione della sintomatologia. Tale dolore è stato interpretato sulla base della convergenza delle fibre afferenti viscerali e somatiche sugli stessi neuroni centrali del relativo segmento midollare e dei centri sovraspinali (convergenza viscero-somatica). Poiché a livello cosciente esiste una rappresentazione somatica ma non viscerale, i centri corticali riferiscono al relativo segmento parietale le sensazioni a partenza dai visceri [Cervero, 2009; Giamberardino et Al, 2006].

Nel **dolore riferito con iperalgesia**, stimoli addizionali esercitati sui tessuti somatici nelle aree di riferimento algogeno, ad esempio una compressione dolorosa sulla muscolatura scheletrica, determinano una sintomatologia algica più intensa (iperalgisia). Se il processo algogeno è stato particolarmente intenso e/o di lunga durata, anche stimolazioni abitualmente non nocive portate sulla cute sono in grado di provocare dolore (allodinia). E' anche possibile, sovente, rilevare che la muscolatura nell'area interessata dal processo si trova in **uno stato di contrazione più o meno sostenuto**. L'infiltrazione con anestetico locale dell'area di riferimento della sensazione modifica di solito la sintomatologia soggettiva ed obiettiva, riducendone l'intensità e talora determinandone addirittura la scomparsa.

Numerosi studi sono stati condotti in clinica per caratterizzare il fenomeno dell'iperalgisia riferita in svariate patologie viscerali (cardiopatia ischemica, coliche biliari e urinarie, dismenorrea/endometriosi, dolore pelvico cronico, sindrome del colon irritabile) attraverso la misurazione delle soglie del dolore a vari stimoli (termici, elettrici, meccanici) dei tessuti di parete (cute, sottocute e muscolo) nell'area di riferimento della sensazione. **La presenza di iperalgesia è stata rilevata in termini di abbassamento della soglia stessa rispetto ai valori registrati nelle stesse sedi in soggetti normali**. Il complesso di tali studi ha rivelato che l'iperalgisia riferita è prevalentemente un fenomeno muscolare (i tessuti sottocutaneo/cutaneo sono interessati nel caso di processi algogeni di particolare entità), si manifesta precocemente, già dopo i primi episodi dolorosi viscerali, e si accentua con la **ripetizione di questi**. **Essa tende inoltre ad essere un fenomeno di lunga durata**, che persiste dopo la cessazione del dolore spontaneo (è infatti presente nell'area

riferita anche nell'intervallo libero dal dolore, ad esempio fra una colica renale e l'altra) e talora permane anche dopo la rimozione del primitivo focolaio viscerale che l'ha generata.

Il dolore riferito con iperalgesia è stato spiegato sulla base di meccanismi di tipo sia centrale che periferico. **Nel primo caso** si ritiene che, in conseguenza del massivo input afferente viscerale, si crei a livello midollare un focus irritabile, ovvero uno stato di "sensibilizzazione" dei neuroni sensitivi viscerosomatici (aumento dell'attività e dell'eccitabilità cellulare) tale che l'effetto centrale del normale input sensitivo a partenza dalle strutture somatiche di riferimento risulta amplificato, generando il fenomeno dell'iperalgia (convergenza-facilitazione). **Nel secondo caso** si ipotizza che l'input afferente viscerale promuova l'attivazione di un arco riflesso verso la periferia somatica di riferimento, la cui branca efferente sarebbe somatica per il muscolo e simpatica per i tessuti cutaneo e sottocutaneo. Tali vie efferenti sarebbero responsabili della sensibilizzazione recettoriale nell'area di dolore riferito. Per quanto attiene il muscolo ciò si verificherebbe presumibilmente attraverso la contrazione sostenuta riflessa della massa muscolare, un'ipotesi formulata sulla base dell'osservazione clinica che le aree di dolore riferito da viscere sono spesso sede di contrazione sostenuta della muscolatura di parete. **I meccanismi centrale e periferico non si escludono a vicenda, è anzi probabile che contribuiscano in egual misura al fenomeno dell'iperalgia riferita da viscere** [Cervero, 2009; Giamberardino e Costantini, 2009].

L'iperalgia viscerale è quel fenomeno di ipersensibilità di un viscere prodotto in genere da infiammazione, per cui l'organo reagisce con manifestazioni dolorose anche nei confronti di stimoli fisiologici: un esempio è rappresentato dal dolore sovrapubico al riempimento della vescica urinaria nel caso di processi infettivi del tratto urinario inferiore, che si accompagnano pressoché costantemente ad infiammazione. Il fenomeno è dapprima dovuto a processi di sensibilizzazione periferica (con abbassamento della soglia dei nocicettori viscerali, nonché reclutamento di recettori precedentemente non responsivi: "silent nociceptors"), cui fanno seguito fenomeni di sensibilizzazione centrale (iperattività ed ipereccitabilità neuronale sensitiva, allargamento dei campi recettivi periferici) in virtù dell'aumentato input periferico a partenza dal viscere [Giamberardino et Al, 2006; Giamberardino e Costantini, 2009; Gold e Gebhart, 2010].

L'iperalgia viscerosomatica si riferisce a una condizione clinica caratterizzata dal potenziamento di sintomi dolorosi spontanei e di iperalgia riferita da viscere in virtù della coesistenza, nello stesso paziente, di patologie algogene in due organi interni diversi, ma che condividono almeno parte dell'innervazione sensitiva. Un esempio è rappresentato dall'**interazione fra patologie urinarie e del tratto riproduttivo nella donna**. Pazienti affette contemporaneamente da calcolosi urinaria e dismenorrea o endometriosi presentano un'esacerbazione dei sintomi urinari (maggior numero di coliche renali e più marcata iperalgia muscolare a livello lombare - area di dolore riferito dal tratto urinario superiore) e dei sintomi pelvici (accentuazione del dolore mestruale e dell'iperalgia muscolare riferita nei quadranti addominali inferiori) rispetto a pazienti con una singola patologia (proiezione comune utero-tratto urinario: T10-L1).

E' di interesse notare come **il trattamento specifico di una delle due condizioni cliniche si traduce in un significativo miglioramento anche dell'altra**. E' stato visto, infatti, che donne con dismenorrea e calcolosi urinaria presentano una riduzione del dolore mestruale e dell'iperalgia addominale riferita in seguito all'eliminazione del calcolo (promossa dal trattamento con litotrixxia ad onde d'urto). Allo

stesso modo, donne in cui la dismenorrea venga efficacemente trattata con estrogeni presentano una riduzione anche della sintomatologia dolorosa tipica delle vie urinarie (riduzione sia del numero delle coliche renali che dell'entità dell'iperalgia riferita lombare) [Giamberardino et Al, 2010].

L'interpretazione dell'iperalgia viscerale è complessa ed ancora oggetto di studio. Un'ipotesi plausibile è che sia dovuta a sensibilizzazione di neuroni sensitivi convergenti viscerale-somatici. Il massivo input a partenza da un distretto viscerale abbasserebbe la soglia di eccitabilità neuronale determinando in tal modo un'aumentata responsività nei confronti dell'input afferente proveniente dal secondo distretto viscerale e dall'area somatica di riferimento [Brumovsky e Gebhart, 2010].

In sintesi, nell'approccio ai fenomeni di nocicezione viscerale, il sospetto clinico di dolore viscerale vero dovrebbe insorgere ogniqualvolta un paziente presenti sensazioni dolorose in sede centrale, specialmente se corredate da una marcata sintomatologia neurovegetativa. Un dolore in una regione somatica può invece far insorgere il sospetto clinico sia di un dolore viscerale riferito che di un dolore somatico primitivo. **La prima manovra semeiologica da effettuare in tali circostanze è quella per il rilievo dell'iperalgia nell'area spontaneamente dolente.** Se stimoli addizionali applicati sull'area del dolore non incrementano la sintomatologia, si ha la certezza di trovarsi di fronte a un dolore riferito senza iperalgia, e in tal caso le conoscenze delle connessioni neuromeriche viscerali consentiranno di orientarsi verso l'organo affetto. Se invece le manovre addizionali producono accentuazione del dolore, persiste il dubbio se ci si trovi di fronte a un dolore somatico primitivo (sempre accompagnato da iperalgia) oppure a un dolore viscerale riferito con iperalgia. In questo caso è **soltanto il complesso dei dati clinico-anamnestici, delle caratteristiche del paziente e di eventuali risultati di ulteriori esami di laboratorio e/o strumentali** che consentirà di operare la distinzione. Il sospetto clinico di iperalgia viscerale dovrebbe essere formulato ogniqualvolta un paziente lamenti dolore in un organo interno per stimoli fisiologici, che normalmente non dovrebbero provocarlo: dolore addominale per il normale transito intestinale, dolore gastrico per ingestione di cibi solidi o liquidi, dolore vaginale durante i rapporti sessuali etc.

Il sospetto di iperalgia viscerale dovrebbe infine insorgere tutte le volte in cui un paziente lamenta una sintomatologia dolorosa viscerale anche tipica di un determinato distretto, ma comunque abnormemente intensa rispetto all'entità della patologia accertata in quel viscerale.

L'approccio diagnostico al dolore viscerale richiede inoltre **particolare attenzione nei pazienti anziani**, che presentano di solito sintomi molto più sfumati e di difficile interpretazione rispetto al giovane, **e nelle donne**, in cui i fenomeni di iperalgia viscerale sono più frequenti che nel sesso maschile in virtù della percentuale più elevata di condizioni dolorose viscerali a partenza dagli organi della riproduzione [Giamberardino, 2008; Giamberardino et Al, 2006; Giamberardino e Costantini, 2009; Stratton e Berkley, 2011].

Conclusioni

Il dolore viscerale può manifestarsi con diversi profili clinici in rapporto a svariati processi di nocicezione viscerale. Il dolore viscerale vero, il dolore riferito senza e con iperalgia, l'iperalgia viscerale e l'iperalgia viscerale sono fenomeni sostenuti almeno in parte da meccanismi differenti. **Nella pratica clinica essi possono però presentarsi molto spesso contemporaneamente nello stesso**

paziente, producendo quadri talora complessi. Il medico dovrebbe quindi sempre prendere in esame la possibilità che la sintomatologia osservata, pur apparentemente tipica di un organo, possa in realtà derivare dall'interazione fra fenomeni algogeni che coinvolgono contemporaneamente più distretti viscerali, e conseguentemente somatici. Pur in un'epoca di superspecializzazione medica, **un approccio clinico-emeiologico "globale" al paziente resta un momento fondamentale dell'iter diagnostico**, ai fini di un corretto inquadramento della malattia e dell'istituzione del trattamento più efficace.

Bibliografia essenziale

- Brumovsky PR, Gebhart GF. Visceral organ cross-sensitization - an integrated perspective. *Auton Neurosci.* 2010; 153: 106-115
- Cervero F. Visceral versus somatic pain: similarities and differences. *Dig Dis.* 2009; 27: 3-10
- Giamberardino MA. Women and visceral pain: Are the reproductive organs the main protagonists? Mini-review at the occasion of the "European Week Against Pain in Women 2007". *Eur J Pain* 2008; 12: 257-260
- Giamberardino MA, Affaitati G, Costantini R. Il Dolore Viscerale. In: S. Mercadante (ed). *Il Dolore. Valutazione, diagnosi e trattamento.* Masson, Milano, 2006, pp. 172-180
- Giamberardino MA, Costantini R. Visceral pain phenomena in the clinical setting and their interpretation. In: Giamberardino MA (ed), *Visceral pain; clinical, pathophysiological and therapeutic aspects.* Oxford University Press, 2009, pp. 9-20
- Giamberardino MA, Costantini R, Affaitati G, Fabrizio A, Lapenna D, Tafuri E, Mezzetti A. Viscero-visceral hyperalgesia: characterization in different clinical models. *Pain* 2010; 151: 307-322
- Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med.* 2010; 16: 1248-1257
- Sikandar S, Dickenson AH. Visceral pain: the ins and outs, the ups and downs. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2012; 6: 17-26
- Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update.* 2011; 17: 327-346



**Fondazione
Alessandra Graziottin** onlus
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

Convegno ECM

*“La donna e il dolore pelvico:
da sintomo a malattia,
dalla diagnosi alla terapia”*

Coordinatori Scientifici:
Prof.ssa Alessandra Graziottin
Dott. Filippo Murina

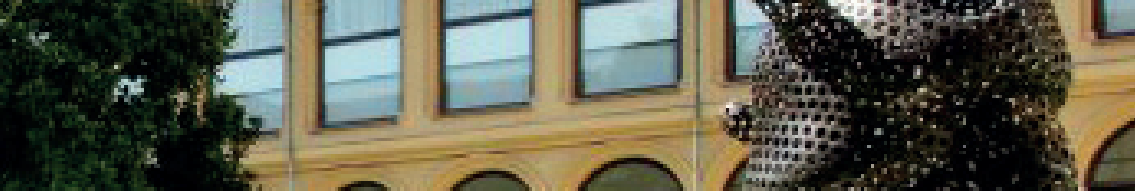
Atti del Congresso





Programma

- 08.00 - 08.45 Accoglienza e registrazione
- 08.45 - 09.00 **Presentazione del corso e benvenuto ai partecipanti**
Alessandra Graziottin e Filippo Murina
- Inflammatione e dolore: dalla fisiopatologia alle comorbidità in ambito pelvico (1ª parte)*
- Moderatori: **Maria Adele Giamberardino e Vincenzo Stanghellini**
- 09.00 - 09.30 **Alessandra Graziottin (Milano)**
Infiammazione e dolore: ruolo del mastocita
- 09.30 - 10.00 **Vincenzo Stanghellini (Bologna)**
Infiammazione e dolori intestinali
- 10.00 - 10.30 **Daniele Grassi (Modena)**
Infiammazione e dolore vescicale
- 10.30 - 11.00 **Maria Adele Giamberardino (Chieti)**
Dolore viscerale: dalla fisiopatologia alla semeiotica
- 11.00 - 11.15 Coffee break
- Inflammatione e dolore: dalla fisiopatologia alle comorbidità in ambito pelvico (2ª parte)*
- Moderatori: **Alessandra Graziottin e Paolo Vercellini**
- 11.15 - 11.45 **Filippo Murina (Milano)**
Infiammazione e dolore nella vestibolite vulvare: diagnosi e terapia
- 11.45 - 12.15 **Paolo Vercellini (Milano)**
Infiammazione e dolore nell'endometriosi: diagnosi e terapia
- 12.15 - 12.45 **Flavio Mombelli (Milano)**
Infiammazione e depressione: nuove evidenze e implicazioni cliniche
- 12.45 - 13.15 Discussione plenaria



13.15 - 14.00

Pranzo

*Mestruazioni, infiammazione e dolore:
dalla ricerca alle indicazioni terapeutiche*

Moderatori:

Annamaria Paoletti e Marco Gambacciani

14.00 - 14.30

Alessandra Graziottin (Milano)

Mestruazioni, infiammazione e comorbidità associate

14.30 - 15.00

Angelo Cagnacci (Modena)

Infiammazione e dolore, mastociti e progestinici:
nuovi spazi terapeutici?

15.00 - 15.30

Franca Fruzzetti (Pisa)

Sindrome premestruale e infiammazione

15.30 - 16.00

Anna Maria Paoletti (Cagliari)

Il ruolo della contraccezione nella cura del dolore asso-
ciato alla mestruazione

*Dolore pelvico: dalle cause neglette a nuove
prospettive di diagnosi e terapia*

Moderatori:

Alessandra Graziottin e Filippo Murina

16.00 - 16.30

Marco Gambacciani (Pisa)

Il dolore pelvico da cause articolari, muscolari e ossee
in post menopausa: prospettive terapeutiche

16.30 - 17.00

Alessandra Graziottin (Milano)

Candida recidivante, comorbidità e dolore:
fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento

17.00 - 17.30

Filippo Murina (Milano)

Candida recidivante: diagnosi e terapia

17.30 - 18.00

Alessandra Graziottin e Filippo Murina

Compilazione TEST ECM

Conclusioni

Indice

- Infiammazione e dolore: il ruolo del mastocita** pag. 05
Alessandra Graziottin
- Infiammazione, dolore e depressione** pag. 09
Alessandra Graziottin
- Infiammazione e dolore intestinale** pag. 17
Vincenzo Stanghellini, Giovanni Barbara, Cesare Cremon, Rosanna Cogliandro, Marco Marcellini, Lara Bellacosa
- Infiammazione e dolore vescicale** pag. 21
Daniele Grassi
- Dolore viscerale: dalla fisiopatologia alla semeiotica** pag. 31
Maria Adele Giamberardino, Giannapia Affaitati, Mariangela Lopopolo, Raffaele Costantini
- Infiammazione e dolore nella vestibolite vulvare: diagnosi e terapia** pag. 37
Filippo Murina
- Infiammazione e dolore nell'endometriosi: diagnosi e terapia** pag. 41
*Paolo Vercellini
Alessandra Graziottin*
- Infiammazione e depressione: nuove evidenze e implicazioni cliniche** pag. 51
Flavio Mombelli
- Mestruazioni, infiammazione e comorbidità associate** pag. 53
Alessandra Graziottin
- Infiammazione e dolore, mastociti e progestinici: nuovi spazi terapeutici?** pag. 55
Angelo Cagnacci
- Sindrome premestruale e infiammazione** pag. 59
Franca Fruzzetti, Roberta Manca
- Il ruolo della contraccezione nella cura del dolore associato alla mestruazione** pag. 63
Anna Maria Paoletti, Mariagrazia Perseu, Maria Francesca Marotto, Monica Pilloni, Marisa Orrù, Pierina Zedda, Maria Francesca Fais, Maria Elena Malune, Elisabetta Batzella, Valentina Caddeo, Manuela Neri, Gian Benedetto Melis
- Il dolore pelvico da cause articolari, muscolari e ossee in post menopausa: prospettive terapeutiche** pag. 67
Marco Gambacciani
- Candida recidivante, comorbidità e dolore** pag. 69
Fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento
*Alessandra Graziottin
Filippo Murina*
- Candida recidivante: diagnosi e terapia** pag. 73
*Filippo Murina
Alessandra Graziottin*