

DISMENORREA SEVERA E CICLI MESTRUALI ABBONDANTI: SONO PREDITTIVI DI ENDOMETRIOSI E DISFUNZIONI SESSUALI?

Angela Cuccarollo¹, Alessandra Graziottin²

¹ Assistente presso l'U.O.C. di Ginecologia e Ostetricia, Ospedale Alto Vicentino - Santorso (Vicenza)
Medico in Formazione Specialistica, Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia,
Università degli Studi di Verona

² Professore ac, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Università di Verona
Docente, Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università Federico II di Napoli
Direttore, Centro di Ginecologia, H. San Raffaele Resnati, Milano
Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus

Introduzione

L'endometriosi è una **patologia progressiva ad andamento cronico**, caratterizzata da **dolore ingravescente e importanti comorbidità**, pelviche e sistemiche.

La **diagnosi** è tardiva, quando le lesioni divengono visibili alla diagnostica per immagini (ecografia transvaginale e/o transaddominale o risonanza magnetica nucleare, RMN) o alla chirurgia, dopo una lunga prima fase in cui molteplici "isolette" di cellule endometriosiche sono presenti e attive, ma ancora al di sotto della soglia di visibilità.

Dal punto di vista fisiopatologico e clinico, la **storia naturale** dell'endometriosi può allora essere letta come un film in due tempi.

Il **primo tempo** è caratterizzato dalla crescente diffusione ectopica di tessuto endometriale, che dà luogo a molteplici aggregati cellulari in crescita progressiva. Questi aggregati non sono visibili con gli attuali mezzi di indagine finché non raggiungano un diametro di almeno 2 mm: ciascuno di essi però contiene già circa 10-14.000 cellule endometriosiche, costituendo un *milieu* infiammatorio. Queste isole ectopiche possono essere considerate come micro-ferite aperte, che vanno incontro a ciclici picchi di infiammazione (che scatenano e peggiorano il dolore), alternati a inefficaci tentativi di riparazione (Yan et al, 2017).

In questo primo tempo, l'endometriosi dà chiari segnali di allarme con **sintomi precoci**: i principali, e più fortemente predittivi, sono **la dismenorrea severa, i cicli mestruali abbondanti e la dispareunia profonda**, in ragazze o donne che abbiano già rapporti sessuali con penetrazione vaginale.

Il **secondo tempo** inizia quando le lesioni endometriosiche divengono visibili con le attuali metodiche diagnostiche per immagini o, più tardivamente, con la chirurgia.

Obiettivo di questo lavoro è analizzare il **valore diagnostico predittivo di dismenorrea severa e cicli abbondanti** e le loro comorbidità, con un breve cenno alle complicanze sessuali, che verranno sviluppate in un altro contributo. La finalità clinica è valutare se:

- una **diagnosi tempestiva** di questi sintomi possa ridurre l'attuale grave ritardo diagnostico;

- un' **appropriata terapia medica** personalizzata di questi sintomi possa ridurre la velocità di progressione della malattia, la sua gravità e le severe comorbidità, in termini di dolore, impatto sulla sessualità, riduzione della fertilità e riduzione complessiva di salute e qualità di vita.

Il contenuto di questo lavoro è stato oggetto di ricerca e discussione plenaria nell'Atelier 15 della *Endometriosis Consensus di Strasburgo* (15-17 settembre 2022), coordinato dalla professoressa Graziottin e focalizzato su *Endometriosis and comorbid pain: impact on women's and couple's sexuality*, con una specifica relazione su *Severe dysmenorrhea and heavy menstrual bleeding: predictors of endometriosis and female sexual dysfunction?*, preparata da Angela Cuccarollo e Alessandra Graziottin.

Prevalenza

La prevalenza di endometriosi riportata dalla letteratura è variabile. Nel 2020 uno studio di coorte condotto su 13.508 donne australiane ha rilevato **una prevalenza dell'11%** (Rowlands et al, 2021). Una recente *review*, in cui sono stati inclusi 17 studi per un totale di 127.476 donne con diagnosi di endometriosi, ha stimato **una prevalenza cumulativa del 18%** (Moradi et al, 2021). Pertanto circa 1-2 donne su 10 soffrono di endometriosi.

Ritardo diagnostico

Nonostante l'importanza del fenomeno, il ritardo con cui viene posta la diagnosi è, a tutt'oggi, di 4-12 anni rispetto all'inizio dei sintomi (**Tabella 1**).

Tabella 1. Endometriosi. Entità del ritardo diagnostico	
Ritardo diagnostico (mediana)	Studio
7.5 anni	Haldfield et al, 1996 (UK)
9.0 anni • Dismenorrea 8.2 anni • Dolore ai quadranti addominali inferiori 6.9 anni • Dolore pelvico 3.2 anni • Dispareunia profonda 2.4 anni • Ridotta fertilità 1.5 anni	Pugsley e Ballard, 2007 (UK)
6.7 +/- 6.3 anni	Nnoaham et al, 2011 (studio multicentrico 10 stati)
10.4 +/- 7.9 anni	Hudelist et al, 2012 (Austria e Germania)
7.4 anni	Staal et al, 2016 (Paesi Bassi)
4-10 anni	NICE Guideline 73, 2017
8 anni	Ghai et al, 2019 (UK)
8-12 anni	ESHRE Endometriosis Guideline, 2022

Ghai e collaboratori nel 2020 hanno rilevato che nel 48.9% dei casi i sintomi dolorosi riportati dalla paziente **non erano presi seriamente in considerazione** dal medico di medicina generale; tale percentuale saliva addirittura al

76.6% nel caso del ginecologo. Inoltre il ritardo diagnostico era tanto maggiore quanto più giovane era la paziente all'insorgenza dei sintomi (Ghai et al, 2020), con **una banalizzazione dei sintomi** che risulta quindi tanto più grave quanto più l'adolescente è giovane. Tale fatto appare tanto più grave se si considera che il 70% dei sintomi suggestivi di endometriosi appare prima dei 20 anni di età (Janssen et al, 2013), con un persistente e grave ritardo diagnostico, che è nostro impegno contribuire a ridurre.

Dismenorrea severa e cicli mestruali abbondanti (*Heavy Menstrual Bleeding*, HMB) sono i sintomi più frequentemente lamentati dalle donne, e ancor più dalle giovani. Abbiamo quindi condotto una revisione della letteratura per comprendere se tali sintomi possano essere **predittivi di endometriosi** e, conseguentemente, anche delle disfunzioni sessuali ad essa correlate.

Dismenorrea severa ed endometriosi

La prevalenza di dismenorrea (cicli dolorosi) è maggiore nelle donne di giovane età. La dismenorrea, di qualsiasi grado, colpisce dal 67 al 95% delle adolescenti e delle donne di età inferiore a 26 anni (Kho et al, 2020). La dismenorrea severa, con limitazione delle attività quotidiane, colpisce fino al 41% delle donne (Ju et al, 2014).

In uno studio italiano del 2020 il 21% delle adolescenti che lamentavano dismenorrea severa presentava segni ecografici di endometriosi ($p < 0.001$). I tassi di dismenorrea, come pure di dispareunia e cicli metrorragici, **risultavano superiori in adolescenti con riscontro ecografico di endometriosi** (Martire et al, 2020).

In una *survey* italiana condotta su 6739 donne attraverso il sito generalista VediamociChiara, il 69% delle donne riferiva di soffrire di dismenorrea severa (VAS da 7 a 10). Peraltro il 72% di queste donne non aveva ricevuto una diagnosi al momento della *survey*, il 68% non aveva ricevuto terapia da un ginecologo e l'88% da un medico di base. Il 30% di queste donne riferiva di utilizzare terapie "suggerite" dal web (Graziottin et al, 2021).

Da questi dati, in accordo con quanto rilevato nello studio precedentemente citato (Ghai et al 2020), è evidente come **la dismenorrea sia un sintomo persistentemente negletto** dai medici di medicina generale, nonché dalla maggioranza dei ginecologi.

Dolore mestruale: come misurarlo?

Quanti medici, e ginecologi in particolare, chiedono di *routine* alla paziente se soffre di dismenorrea? Quanti misurano il dolore mestruale e quanti oggettivano il cambiamento di tale dolore dal menarca?

Per oggettivare il dolore, lo strumento di più facile utilizzo e comprensione da parte delle pazienti è la **Visual Analogue Scale** (VAS - <https://assessment-module.yale.edu/im-palliative/visual-analogue-scale>). Utilizzando tale scala da 1 a 10 possiamo considerare che la dismenorrea sia severa per valori uguali o superiori a 7.

Inoltre possiamo chiedere alla paziente di compilare un **Diario colorato del dolore (Figura 1)**. In tale diario, in ascissa sono riportati i giorni del ciclo mestruale (28 +/- 3), e in ordinata le ore della giornata. La paziente colora la

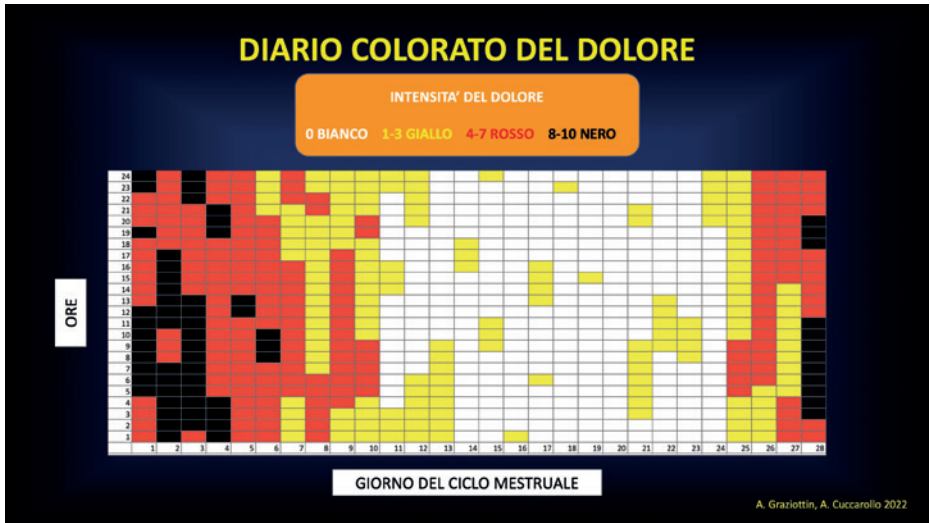


Figura 1. Diario colorato del dolore

porzione corrispondente a ciascuna ora di ciascun giorno in bianco se il dolore è assente, in giallo per dolore da 1 a 3, in rosso da 4 a 7 e in nero da 8 a 10. Otteniamo così una rappresentazione, di immediato impatto visivo, del dolore della paziente in termini di intensità e ciclicità, e del suo andamento circamensile, rispetto al ciclo mestruale, e circadiano. È inoltre possibile descrivere le modificazioni del dolore, in corso di terapia, proprio grazie alla modificazione della descrizione cromatica, con progressivo viraggio verso il bianco e il giallo quando la terapia è efficace e il dolore in netta riduzione.

Endometriosi: predittività della dismenorrea severa e degli altri sintomi precoci

Ballard e collaboratori nel 2008 hanno condotto uno studio analizzando i database dei medici di medicina generale inglesi dal 1992 al 2001. Sono state individuate 5540 donne con diagnosi di endometriosi, di età compresa fra i 15 e i 55 anni, e 22.239 controlli (circa 4 per ciascun caso).

Lo scopo dello studio era comprendere se specifici sintomi potessero essere suggestivi per la diagnosi di endometriosi.

La diagnosi di **endometriosi** è risultata associata a **dismenorrea severa** riportata dalla paziente nei 3 anni precedenti la diagnosi, con un **OR di 8.1** (95% CI 7.2-9.3) (Ballard et al, 2008).

All'aumentare del numero dei sintomi riportati dalla paziente aumenta anche **la probabilità di soffrire di endometriosi:**

- 1 sintomo (per esempio la dismenorrea severa) si associa a endometriosi con OR di 5.0;
- 2 sintomi (per esempio dismenorrea severa e cicli abbondanti) con un OR di 12.2;
- 3 sintomi (per esempio dismenorrea severa, dispareunia profonda e dischizia) con un OR di 22.9;

- 7 sintomi con un OR addirittura di 84.7 (Ballard et al, 2008).

Il **forte valore predittivo dei sintomi precoci** sottolinea la urgente necessità di cambiare l'atteggiamento clinico e di dedicare tempestiva e rigorosa attenzione a tutti i sintomi precoci di dolore, suggestivi di endometriosi.

La dismenorrea severa nelle *Consensus*

Le indicazioni fornite dalla *Consensus* della *Word Endometriosis Society* di Montpellier nel 2013 annoverano la dismenorrea fra i sintomi suggestivi di endometriosi, assieme a: dolore addomino-pelvico, cicli metrorragici, dispareunia, dolore pelvico non correlato al ciclo, dolore ovulatorio, dischezia e disuria, e astenia cronica (Johnson et al, 2013).

Ugualmente, le linee guida inglesi del 2017 (*NICE Guideline NG73*) suggeriscono di sospettare la diagnosi di endometriosi in donne (anche di età inferiore a 17 anni) che presentino, fra gli altri sintomi, dolore correlato al ciclo (dismenorrea) che ne condizioni le attività quotidiane e la qualità di vita.

L'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), nella *Committee Opinion* n° 760 del 2018, confermata nel 2021, pone l'**endometriosi con lesioni visibili** (NdA il corsivo è delle autrici) **come prima causa di dismenorrea secondaria in pazienti adolescenti.**

In realtà, l'endometriosi dovrebbe essere riconosciuta come **causa di dismenorrea primaria**, se si considerasse in modo appropriato la storia naturale della malattia e la sua lunga evoluzione ancora al di sotto della soglia di visibilità con gli attuali mezzi di indagine, mentre le lesioni sono già molto attive nel creare infiammazione ingravescente e dolore prima ciclico e poi cronico. Infine, le linee guida 2022 della *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) suggeriscono di considerare la diagnosi di endometriosi nelle pazienti, anche adolescenti, che si presentino all'attenzione del medico lamentando dismenorrea severa.

Il meccanismo fisiopatologico sottostante lo sfaldamento endometriale che porta alla mestruazione è innescato dal crollo dei livelli di estrogeni e progesterone che avviene durante la transizione luteo-follicolare finale, in assenza di concepimento. È proprio la caduta di estradiolo e progesterone che innesci i fenomeni endocrino-immunitari responsabili della mestruazione. Al crollo dei livelli ormonali consegue la degranolazione dei mastociti e di altre cellule infiammatorie nello strato basale dell'endometrio, volta a innescare una reazione infiammatoria che induce lo sfaldamento endometriale (Graziottin et al, 2022).

Nella mestruazione normale tale infiammazione è fisiologica, ossia finalizzata ("*resolving*") e autolimitante, limitata nel tempo e moderata. Viceversa nell'endometriosi l'infiammazione diviene patologica, ossia non finalizzata, cronica e severa, se non addirittura invalidante.

È fisiopatologicamente corretto considerare l'endometriosi come una malattia caratterizzata da gruppi di **cellule endometriosiche proliferanti** che in sincronia vanno incontro alle stesse modificazioni cicliche dell'endometrio eutopico, che riveste l'utero. Proprio perché proliferano, crescono in altezza e poi si sfaldano in sincronia con la mestruazione, queste lesioni possono essere appropriatamente considerate, come anticipato, al pari di **micro-ferite**

che vanno incontro a ciclici picchi mestruali di infiammazione, micro-incendi biologici, e tentativi di guarigione (Yan et al, 2017). **Appare evidente come la severità dell'infiammazione corredi con la severità del dolore.** In tale visione, maggiore è il ritardo diagnostico, peggiori sono le comorbilità dolorose. Si innesca quindi un circolo vizioso di infiammazione e dolore che possiamo interrompere solo con una diagnosi precoce e un'appropriata cura, che riduca o elimini i *flare* infiammatori mestruali con terapia ormonale in continua (con progestinici o estroprogestinici) e terapia non ormonale di supporto (Baggio e Graziottin, 2022).

Punto chiave: le terapie ormonali in regime continuo, senza intervallo libero da ormoni (*Hormone Free Interval*, HFI) o al massimo con 2-3 cicli l'anno, sono i più efficaci "pompieri" biologici per spegnere l'incendio in ciascuna "isoletta" endometriosa. Questa metafora è molto utile per aiutare le pazienti a capire quando e perché questa terapia, usata bene, possa ridurre significativamente il dolore e la progressione della malattia, tanto meglio quanto più precocemente viene iniziata.

Cicli mestruali abbondanti ed endometriosi

Il ciclo mestruale abbondante è definito come una perdita ematica superiore a 80 millilitri per ciclo mestruale. Tuttavia, questa definizione non è applicabile nella pratica clinica. Nella gestione quotidiana delle pazienti possiamo definire **il ciclo mestruale abbondante come la necessità di cambiare più di 5 assorbenti esterni o interni nell'arco di una giornata** (Dei e Bruni, 2016; Sriprasert et al, 2017).

I cicli mestruali abbondanti **umentano di circa 5 volte** il rischio di dolore pelvico e dismenorrea, con un OR che a seconda degli studi è stato calcolato di **4.73** (95% CI 2.95-7.58) (Latthe et al, 2006) o **5.01** (95% CI 2.26-11.10) (Bigambo et al, 2022).

Dati di letteratura così consistenti fra loro a distanza di molti anni suggeriscono che il rapporto causale tra cicli abbondanti e dolore mestruale severo dipenda da **forti fattori biologici**.

Questo tipo di ciclo **umenta anche il rischio di endometriosi di 4 volte** (Ballard et al, 2008), per il sovraccarico di sangue refluo in peritoneo, che i macrofagi non riescono a eliminare completamente in modo tempestivo, iniziando così una disseminazione proliferativa ingravescente, a meno che non venga diagnosticata e tempestivamente trattata con opportune terapie ormonali.

Cicli mestruali abbondanti: prevalenza

Il 13-50% delle donne in età riproduttiva soffre di cicli mestruali abbondanti, a seconda degli studi presi in considerazione (Santos et al, 2011; Karlsson et al, 2014; Napolitano et al, 2014; Fraser et al, 2015; Nelson et al, 2015; Omani et al, 2018; Ding et al, 2019; Kocaoz et al, 2019; Bauman et al, 2022).

Nella *survey* italiana precedentemente citata condotta da Graziottin e collaboratori, la prevalenza di cicli mestruali abbondanti (necessità di cambiare più di 5 assorbenti al giorno) è risultata del 20% (Graziottin et al, 2021), dato consistente con la letteratura internazionale.

Cicli mestruali abbondanti: fisiopatologia

Il meccanismo fisiopatologico che correla cicli mestruali abbondanti ed endometriosi è da ricercarsi nella **disregolazione del sistema immunitario** (Yan et al, 2017; Koninckx et al, 2021), con:

- **mestruazioni retrograde trans-tubariche**, con sovraccarico dei macrofagi ed *escape* immunitario, tanto maggiore quanto più abbondante è il flusso mestruale, anche retrogrado;
- **disseminazione e infiltrazione sottoperitoneale** delle prime cellule endometriali che iniziano a proliferare in sede ectopica sotto l'effetto di estrogeni e progesterone, con sfaldamento sincrono alla mestruazione;
- **aumentata sintesi di Nerve Growth Factor (NGF) e neurotrofine**, con proliferazione delle fibre del dolore, amplificazione della componente nocicettiva del dolore e incremento di quella neuropatica;
- eccessiva cicatrizzazione e formazione di aderenze;
- alterato *feedback* prostaglandinico.

Raccomandazioni cliniche

Il NICE ha pubblicato nel 2013 il *Quality Standard 47*, aggiornato nel 2020, nel quale è contenuto un questionario che può essere somministrato alle pazienti per comprendere se soffrono di cicli mestruali abbondanti (<https://www.nhs.uk/conditions/heavy-periods/>) (**Tabella 2**).

Tabella 2. Questionario NICE per la diagnosi di cicli mestruali abbondanti

Hai cicli mestruali abbondanti se

- devi cambiare assorbente esterno o interno ogni 1-2 ore o svuotare la coppetta mestruale più spesso di quanto raccomandato
- devi utilizzare 2 tipi di sistemi igienici contemporaneamente, come assorbente esterno e interno
- hai mestruazioni che durano più di 7 giorni
- espelli coaguli più grandi di 2.5 cm (circa le dimensioni di una moneta da 2 euro)
- sporchi di sangue i vestiti e le lenzuola
- eviti attività quotidiane, come lo sport, o stai a casa dal lavoro a causa delle mestruazioni
- ti senti spesso stanca o con il fiato corto

Le linee guida NICE del 2018, aggiornate nel 2021, sulla diagnosi e il trattamento dei cicli mestruali abbondanti suggeriscono di prescrivere l'esecuzione di un emocromo completo a tutte le donne con cicli abbondanti, ma non danno indicazioni circa:

- l'impatto dell'anemia da carenza marziale;
- la terapia ormonale senza HFI dei cicli mestruali abbondanti;
- le opzioni di supplementazione marziale.

Cicli abbondanti ed endometriosi: le omissioni nelle Consensus

Considerati questi dati, è sorprendente constatare come le ultime linee guida in materia di Endometriosi pubblicate dalla *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) nel 2022 non annoverino le mestruazioni abbondanti fra i sintomi suggestivi di endometriosi nelle raccomandazioni, pur citando tale sintomo *en passant*, nel testo.

Allo stesso modo i sanguinamenti uterini abbondanti non sono considerati fra i sintomi sospetti per endometriosi nelle linee guida inglesi del 2017 (*NICE Guideline NG73*).

Il fatto che persino le due più recenti linee guida NON includano i cicli mestruali abbondanti tra i sintomi precoci suggestivi di endometriosi può portare paradossalmente a rinforzare il già grave atteggiamento di persistente omissione diagnostica e banalizzazione dei sintomi.

Al contrario la *Consensus* della *World Endometriosis Society* di Montpellier del 2013 già ben citava i cicli mestruali abbondanti fra i possibili sintomi di endometriosi (Johnson et al, 2013).

Lascia quindi perplessi che le due più recenti *Consensus* non includano sintomi già sottolineati per la loro importanza e inclusi nelle raccomandazioni stringenti dalle *Consensus* precedenti.

Mestruazioni abbondanti, anemia da carenza di ferro, dismenorrea e depressione

Mestruazioni abbondanti, dolore mestruale ingravescente, dolore pelvico (prima ciclico e poi cronico), ed erosione dell'energia vitale correlano con:

- un alterato *feedback* delle prostaglandine e un aumento delle citochine proinfiammatorie;
- dolore dovuto agli spasmi con cui l'utero tenta di espellere i coaguli;
- **anemia da carenza marziale che raddoppia il rischio di depressione;**
- **depressione che aumenta la percezione del dolore** e riduce la motivazione e la resistenza all'esercizio fisico.

In merito all'ultimo punto, un recentissimo studio condotto su 581 adolescenti con cicli mestruali abbondanti e 587 controlli (adolescenti senza cicli mestruali abbondanti) ha concluso che **il rischio di depressione è statisticamente maggiore** ($p < 0.001$) nelle adolescenti con cicli mestruali abbondanti con un OR di 1.67 (95% CI 1.39-2.01) (Weyand et al, 2022). In questo studio la depressione compare e peggiora durante o dopo i cicli abbondanti.

L'anemia da carenza di ferro **raddoppia il rischio di depressione** perché il ferro è oligoelemento essenziale nella sintesi della dopamina (neurotrasmettitore chiave per l'estroversione, la voglia di fare e la gioia di vivere) e della serotonina (neuroregolatore principe del tono dell'umore).

Dismenorrea severa, cicli mestruali abbondanti e sessualità

Dismenorrea severa e ingravescente e cicli abbondanti possono avere **forti ripercussioni sulla sessualità** nelle sue tre dimensioni di identità sessuale, funzione sessuale e relazione di coppia (Graziottin et al, 2015; Graziottin, 2018).

Le disfunzioni sessuali sono un problema spesso lamentato ma poco diagnosticato. Il dolore alla penetrazione profonda (dispareunia profonda) è il più riportato (Ballard et al, 2008). In realtà, tutte le dimensioni della funzione sessuale possono essere colpite, proprio per la concomitante azione negativa di cicli dolorosi e abbondanti. Nello specifico, la riduzione del desiderio sessuale riconosce molteplici fattori, spesso compresenti nella medesima paziente.

Tra questi, i fattori biologici più potenti nel frenare il **desiderio sessuale** includono (Graziottin et al, 2009; Graziottin, 2010; Arion et al, 2020):

- **il dolore**, perché è un potente divoratore di energia vitale e di erosione delle basi biologiche del desiderio;
- **l'infiammazione**, con la neuroinfiammazione che l'accompagna, perché è un fattore di complessa disregolazione neurovegetativa;
- **i disturbi del sonno**, spesso lamentati dalle pazienti con endometriosi e del tutto sottovalutati;
- **l'anemia da carenza di ferro**, con la depressione che l'accompagna, perché erode il desiderio nelle sue basi biologiche appetitive centrali.

L'**eccitazione sistemica e genitale** viene progressivamente inibita sia dallo scarso desiderio, sia dal dolore durante i rapporti, soprattutto se sono presenti localizzazioni di endometriosi nei legamenti utero-sacrali (endometriosi minima profonda) e/o nel cavo del Douglas.

La **dispareunia profonda** è il sintomo sessuale più lamentato nelle donne con endometriosi. Causa o peggiora una **contrazione difensiva riflessa** del muscolo elevatore dell'ano, più forte nelle nullipare, che può contribuire alla comparsa di dispareunia superficiale, con **vestibolodinia e/o cistiti post-coitali**, che compaiono 24-72 ore dopo il rapporto, fino a causare il cosiddetto trio diabolico (Graziottin e Maseroli, 2022).

Le **difficoltà orgasmiche**, soprattutto durante la penetrazione, sono ulteriore e frequente complicanza sia per l'inadeguata eccitazione genitale, con insufficiente congestione vascolare e mancata formazione della piattaforma orgasmica da cui dipende la possibilità di raggiungere l'orgasmo durante il coito, sia per l'effetto inibitorio diretto del dolore (Vercellini e Graziottin, 2010).

Cicli dolorosi e abbondanti e dispareunia profonda possono colpire quindi profondamente tutte le dimensioni della funzione sessuale.

Conclusioni

Il sanguinamento vaginale è solo la punta dell'iceberg della mestruazione, sottesa da complessi processi infiammatori dovuti alle fluttuazioni ormonali che non riguardano solo l'ambiente endometriale ma coinvolgono progressivamente altri tessuti ed apparati (Graziottin et al, 2022). Maggiore è il sanguinamento vaginale, più intensa è l'infiammazione, peggiore è la dismenorrea e più elevato è il rischio, per la paziente, di soffrire di endometriosi.

Il sanguinamento mestruale abbondante (e prolungato) si associa quindi variamente con la dismenorrea, essendo entrambi questi sintomi l'epifenomeno di processi infiammatori tipici dell'endometriosi. In questo contesto si inseriscono l'anemia da carenza marziale conseguente ai cicli mestruali abbondanti e la ridotta qualità di vita conseguente alla dismenorrea. Anemia e ridotta qualità di vita correlano a loro volta bidirezionalmente con depressione, sintomi d'ansia, astenia e disfunzioni sessuali femminili.

È quindi essenziale aumentare l'impegno diagnostico e la prescrizione di efficaci terapie, ormonali e non ormonali, non appena la giovane paziente lamenti dismenorrea severa, cicli mestruali abbondanti e dolorosi e/o dispareunia profonda, qualora abbia già iniziato ad avere rapporti sessuali completi.

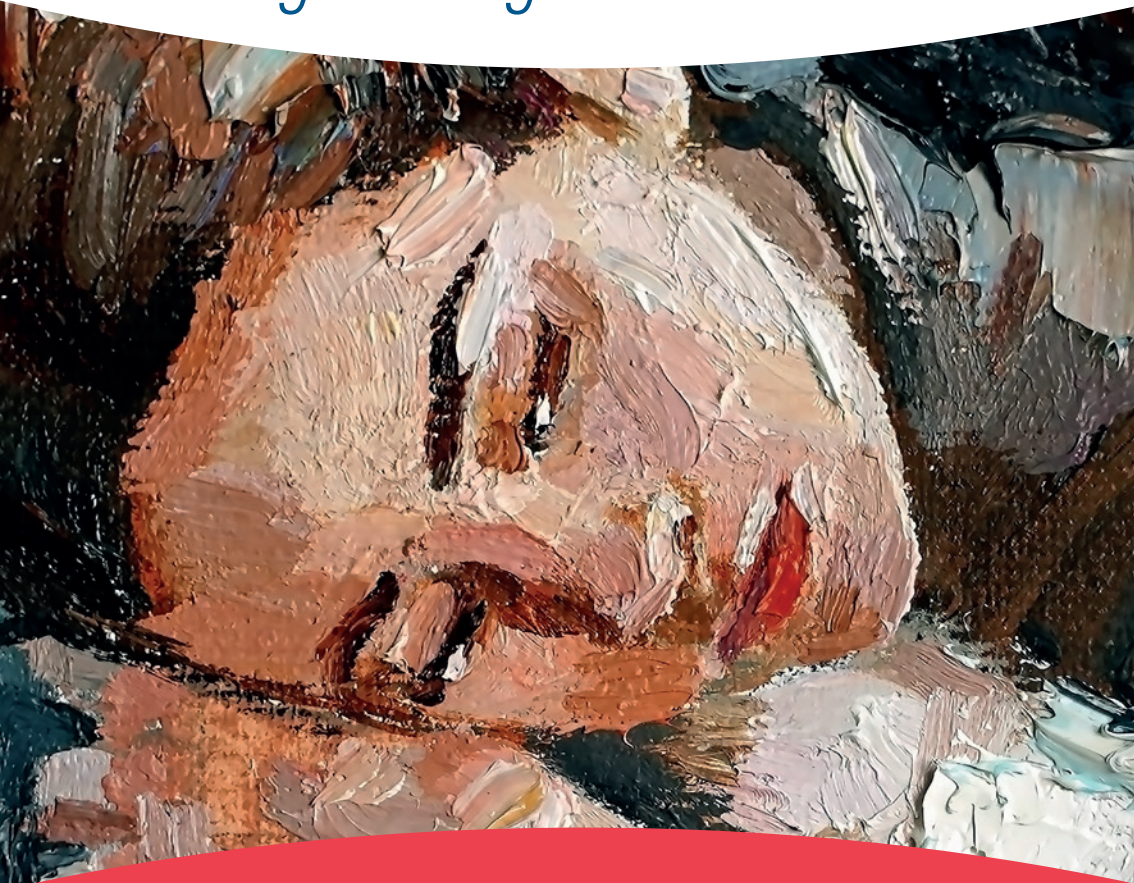
È questo l'unico modo efficace ed etico per intercettare la prima fase, ancora sottosoglia di visibilità, di una malattia altrimenti devastante per la salute della donna e i suoi progetti di vita personali, di coppia e di famiglia.

Bibliografia

- ACOG Committee Opinion No. 760: Dysmenorrhea and endometriosis in the adolescent. *Obstet Gynecol.* 2018 Dec;132(6):e249-e258. doi: 10.1097/AOG.0000000000002978
- Arion K, Orr NL, Noga H, Allaire C, Williams C, Bedaiwy MA, Yong PJ. A quantitative analysis of sleep quality in women with endometriosis. *J Womens Health (Larchmt).* 2020 Mar 13. doi: 10.1089/jwh.2019.8008
- Baggio S, Graziottin A. Medical treatment before and after surgery: the challenge of tailoring the best, while protecting sexuality. *Endometriosis Consensus Strasbourg 2022, Atelier 15 on Endometriosis and comorbid pain: impact on women's and couple's sexuality*
- Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study – Part 1. *BJOG.* 2008 Oct;115(11):1382-91. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01878.x. Epub 2008 Aug 19
- Bauman D, Sommer A, Hamer T, Noy D, Elami M, Yogev SS, Magiel E, Revel-Vilk S. Reduced Activity and Quality of life in women soldiers with heavy menstrual bleeding and dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2022 Feb;35(1):53-58. doi: 10.1016/j.jpog.2021.08.002. Epub 2021 Aug 11
- Bigambo FM, Wang D, Zhang Y, Mzava SM, Dai R, Wang X. Current situation of menstruation and gynecological diseases prevalence among Chinese women: a cross-sectional study. *BMC Womens Health.* 2022 Jul 4;22(1):270. doi: 10.1186/s12905-022-01860-5
- Dei M, Bruni V. Guida alla ginecologia dell'infanzia e dell'adolescenza, Officina Editoriale Oltrarno, 2016
- Ding C, Wang J, Cao Y, Pan Y, Lu X, Wang W, Zhuo L, Tian Q, Zhan S. Heavy menstrual bleeding among women aged 18-50 years living in Beijing, China: prevalence, risk factors, and impact on daily life. *BMC Womens Health.* 2019 Feb 4;19(1):27. doi: 10.1186/s12905-019-0726-1
- Fraser IS, Mansour D, Breyman C, Hoffman C, Mezzacasa A, Petraglia F. Prevalence of heavy menstrual bleeding and experiences of affected women in a European patient survey. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015 Mar;128(3):196-200. doi: 10.1016/j.ijgo.2014.09.027. Epub 2014 Dec 1
- Ghai V, Jan H, Shakir F, Haines P, Kent A. Diagnostic delay for superficial and deep endometriosis in the United Kingdom. *J Obstet Gynaecol.* 2020 Jan;40(1):83-89. doi:10.1080/01443615.2019.1603217. Epub 2019 Jul 22
- Graziottin A. Mastociti, infiammazione e comorbidità nel dolore sessuale femminile: il punto di vista del ginecologo. Abstract book del corso ECM su "Il dolore sessuale femminile: dai sintomi alla diagnosi e alla terapia", organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus e dalla Associazione Italiana Vulvodinia Onlus, Milano, 12 marzo 2010, p. 20
- Graziottin A. Endometriosi e sessualità, fra omissioni diagnostiche e opportunità terapeutiche. In: Graziottin A. (a cura di), *Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Patologie ginecologiche benigne e dolore: come scegliere il meglio fra terapie mediche e chirurgiche"*, organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 25 maggio 2018, p. 35-39
- Graziottin A, Boero E, Murina F. Severe dysmenorrhoea among 6,739 Italian women: a survey on a persistent diagnostic neglect. *BMC Women's Health (submitted)*
- Graziottin A, Cuccarollo A, Uccella S, Franchi MP. Estrogeni e infiammazione. *L'Endocrinologo.* 2022;23(3):281-289. doi:10.1007/s40619-022-01073-w
- Graziottin A, Gambini D, Bertolasi L. Genital and sexual pain in women. *Handb Clin Neurol.* 2015;130:395-412. doi: 10.1016/B978-0-444-63247-0.00023-7
- Graziottin A, Gambini D, Perelman MA. Female sexual dysfunctions: future of medical therapy. In: Abdel-Hamid I.A. (Ed), *Advances in sexual medicine: drug discovery issues*, Research Signpost, Kerala, India, 2009, p. 403-432
- Graziottin A, Maseroli E. Sexual pain disorders, vestibulodynia, and recurrent cystitis: the evil trio. A clinical conversation on the uroandrological perspective. In: Bettocchi C. (Ed), *Practical Clinical Andrology*, Springer Nature 2022 (in press)
- Janssen EB, Rijkers ACM, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2013 Sep-Oct;19(5):570-82. doi: 10.1093/humupd/dmt016. Epub 2013 May 31
- Johnson NP, Hummelshoj L. World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013 Jun;28(6):1552-68. doi: 10.1093/humrep/det050. Epub 2013 Mar 25
- Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev.* 2014;36:104-13. doi: 10.1093/epirev/mxt009. Epub 2013 Nov 26
- Karlsson TS, Marions LB, Edlund MG. Heavy menstrual bleeding significantly affects quality of life. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014 Jan;93(1):52-7. doi: 10.1111/aogs.12292. Epub 2013 Nov 25
- Kho KA, Shields JK. Diagnosis and management of primary dysmenorrhea. *JAMA.* 2020 Jan 21;323(3):268-269. doi: 10.1001/jama.2019.16921
- Kocaoz S, Cirpan R, Degirmencioglu AZ. The prevalence and impacts heavy menstrual bleeding on anemia, fatigue and quality of life in women of reproductive age. *Pak J Med Sci.* 2019 Mar-Apr;35(2):365-370. doi: 10.12669/pjms.35.2.644
- Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Tahlak M, Keckstein J, Wattiez A, Martin DC. The epidemiology of endometriosis is poorly known as the pathophysiology and diagnosis are unclear. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021 Mar;71:14-26. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.08.005. Epub 2020 Sep 1
- Latthe P, Mignini L, Gray R, Hills R, Khan K. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *BMJ.* 2006 Apr 1;332(7544):749-55. doi: 10.1136/bmj.38748.697465.55. Epub 2006 Feb 16
- Martire FG, Lazerri L, Conway F, Siciliano T, Pietropoli A, Piccione E, Solima E, Centini G, Zupi E, Exacoustos C. Adolescence and

- endometriosis: symptoms, ultrasound signs and early diagnosis. *Fertil Steril*. 2020 Nov;114(5):1049-1057. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.6.012. Epub 2020 Oct 6
- Moradi Y, Shams-Beyranvand M, Khateri S, Gharahjeh S, Tehrani S, Varse F, Tiyuri A, Najmi Z. A systematic review on the prevalence of endometriosis in women. *Indian J Med Res*. 2021 Mar;154(3):446-454. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_817_18
 - Napolitano M, Dolce A, Celenza G, Grandone E, Perilli MG, Siragusa S, Carta G, Orecchioni A, Mariani G. Iron-dependent erythropoiesis in women with excessive menstrual blood losses and women with normal menses. *Ann Hematol*. 2014 Apr;93(4):557-63. doi: 10.1007/s00277-013-1901-3. Epub 2013 Sep 19
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Heavy menstrual bleeding: assessment and management. London, 2021 May 24
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Endometriosis: diagnosis and management (NG73). London, 2017
 - Nelson AL, Ritchie JJ. Severe anemia from heavy menstrual bleeding requires heightened attention. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jul;213(1):97.e1-97.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2015.04.023. Epub 2015 Apr 29
 - Omani Samani R, Almasi Hashiani A, Razavi M, Vesali S, Rezaeinejad M, Maroufizadeh S, Sepidarkish M. The prevalence of menstrual disorders in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed*. 2018 Nov;16(11):665-678
 - Petersen K, Saridogan E, Tomassetti C, van Hanegem N, Vulliamoz N, Vermeulen N; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022 Feb 26;2022(2):hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009
 - Rowlands IJ, Abbott JA, Montgomery GW, Hockey R, Rogers P, Mishra GD. Prevalence and incidence of endometriosis in Australian women: a data linkage cohort study. *BJOG*. 2021 Mar;128(4):657-665. doi: 10.1111/1471-0528.16447. Epub 2020 Sep 1
 - Santos IS, Minten GC, Valle NC, Tuerlinckx GC, Silva AB, Pereira GA, Carriconde JF. Menstrual bleeding patterns: A community-based cross-sectional study among women aged 18-45 years in Southern Brazil. *BMC Womens Health*. 2011 Jun 7;11(1):26. doi: 10.1186/1472-6874-11-26
 - Sriprasert I, Pakrashi T, Kimble T, Archer DF. Heavy menstrual bleeding diagnosis and medical management. *Contracept Reprod Med*. 2017 Jul 24;2:20. doi: 10.1186/s40834-017-0047-4
 - Vercellini P, Graziottin A. Endometriosi e dispareunia: diagnosi e terapia. Abstract book del corso ECM su "Il dolore sessuale femminile: dai sintomi alla diagnosi e alla terapia", organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus e dalla Associazione Italiana Vulvodinia Onlus, Milano, 12 marzo 2010, p. 44
 - Weyand AC, Fitzgerald KD, McGrath M, Gupta V, Braun TM, Quint EH, Choi SW. Depression in female adolescents with heavy menstrual bleeding. *J Pediatr*. 2022 Jan;240:171-176. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.09.007. Epub 2021 Sep 10
 - Yan D, Liu X, Guo SW. Nerve fibers and endometriotic lesions: partners in crime in inflicting pains in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Feb;209:14-24. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.06.017. Epub 2016 Jun 28

DOLORE, INFIAMMAZIONE E COMORBITÀ *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)

09:00-11:00 **Lecture introduttive - Lo scenario del dolore nella donna. Stato dell'arte**

Moderatori: Nicoletta Di Simone (Milano), Stefano Uccella (Verona)

09:00-09:25	Genomica e dolore: che cosa ci può rivelare lo studio del DNA? Sabrina Rita Giglio (Cagliari)
09:25-09:50	Ginecologia endocrino-metabolica: i trigger negletti di infiammazione e dolore nella donna Annamaria Colao (Napoli)
09:50-10:15	Che cosa c'è dentro il dolore pelvico? Dalla fisiopatologia al razionale di cura Alessandra Graziottin (Milano)
10:15-10:40	Intestino, microbiota e cervello viscerale: la prima regia del dolore Vincenzo Stanghellini (Bologna)
10:40-11:00	Discussione
11:00-11:15	Coffee Break

11:15-13:40 **Sessione - Endometriosi e dolore: la sfida della diagnosi precoce e le strategie di cura**

- PRIMA PARTE: Endometriosi e dolore in comorbilità: impatto sulla sessualità. Consensus di Strasburgo 2022

Moderatori: Marcello Ceccaroni (Verona), Annamaria Colao (Napoli)

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

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

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>
Contraccezione 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>