

ENDOMETRIOSI: DOLORE SESSUALE E DISFUNZIONI SESSUALI FEMMINILI IN COMORBILITÀ

Elisa Maseroli¹, Alessandra Graziottin²

¹ SODc Andrologia, Endocrinologia Femminile e Incongruenza di Genere (Direttore Prof. L. Vignozzi), Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

² Professore a.c., 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

La prevalenza della **dispareunia profonda** nelle donne affette da endometriosi è estremamente elevata, aggirandosi intorno al 32-70% (De Graaff et al, 2013). Una *survey* internazionale condotta su 930 pazienti ha rilevato che la dispareunia è tra i sintomi più frequenti di questa patologia, essendo riportata dal 56% delle donne, una percentuale di poco inferiore a quella del dolore pelvico cronico (60%) e della dismenorrea (59%) (De Graaff et al, 2013). Dati ottenuti nel 2008 dall'analisi del database "UK General Practice Research" e relativi al decennio precedente, su una casistica di 5540 donne tra i 15 e i 55 anni, mostravano l'importanza dei sintomi lamentati nei 3 anni precedenti nel predire la successiva diagnosi di endometriosi (Ballard et al, 2008). In particolare, la dispareunia presentava un OR aggiustato pari a 9.4 (8.0-11.1), suggerendo il suo elevatissimo valore predittivo nei confronti dell'endometriosi (Ballard et al, 2008).

La dispareunia profonda, quindi, non rappresenta soltanto uno dei sintomi maggiormente suggestivi di endometriosi, ma può manifestarsi come **sintomo iniziale, da solo o in concomitanza con altri** (come la dismenorrea o il dolore pelvico). Essa riveste particolare importanza anche perché è spesso associata con forme profonde infiltranti, non visualizzabili con le attuali tecniche di *imaging*. Inoltre, in molte pazienti il dolore durante il rapporto, la dispareunia profonda, può essere evocato durante l'esame pelvico, attraverso l'esplorazione digitale del fornice posteriore, mettendo in tensione i legamenti utero-sacrali. Nonostante il suo evidente ruolo come sintomo centrale, **non vi sono in letteratura** ricerche sistematiche sulla dispareunia profonda e sulle altre disfunzioni sessuali femminili (DSF) in comorbilità (van Poll et al, 2020; Becker et al, 2022). **Obiettivo della presentazione** è analizzare il valore predittivo della dispareunia profonda come sintomo precoce di endometriosi, valutarne l'impatto nella genesi e nel mantenimento delle disfunzioni sessuali femminili (DSF) associate alla dispareunia stessa, e descriverne le più frequenti comorbilità.

Endometriosi e dispareunia profonda: aspetti biologici e psicosociali

Il modello biopsicosociale delle DSF prevede la valutazione dei fattori biologici, psicologici, interpersonali e socioculturali che possono contribuire all'insorgenza e al mantenimento del problema (Althof et al, 2005; Rosen e Barsky, 2006). Tuttavia, nella donna con endometriosi **i determinanti biologici assumono un'importanza fondamentale**.

Tra questi, sono critici:

- **l'infiammazione** che sottende il dolore alla penetrazione profonda (dispareunia profonda) e, in un secondo tempo, anche all'inizio della penetrazione (dispareunia superficiale);
- **la comorbidità** con vestibolodinia provocata e/o cistiti post-coitali, che compaiono 24-72 ore dopo il rapporto (Graziottin e Maseroli, 2022);
- **le disfunzioni** del sistema enterico, del microbiota, del cervello viscerale e del sistema nervoso centrale;
- **l'anemia da carenza di ferro**, particolarmente frequente nei soggetti affetti da sanguinamento mestruale abbondante (*Heavy Menstrual Bleeding*, HBM);
- **le disfunzioni del pavimento pelvico**, che si caratterizzano per una iperattività e ipercontrattilità della muscolatura, soprattutto nelle pazienti nullipare e che abbiano avuto solo parti con taglio cesareo. Queste pazienti hanno quindi un pavimento pelvico integro, più vulnerabile a contrarsi fino all'ipertono come risposta riflessa e autoprotettiva al dolore vestibolare, vulvare e pelvico;
- **la disbiosi intestinale** (legata anche all'alimentazione) **e vaginale**, associata a dolore cronico addominale e pelvico.

Queste condizioni esacerbano ulteriormente il quadro, in un circolo vizioso di scarsa eccitazione periferica, lubrificazione insufficiente, ridotta capacità di raggiungere l'orgasmo con il rapporto penetrativo, calo della libido e profonda insoddisfazione, con un forte impatto negativo sulla qualità della vita personale e di coppia.

Gli aspetti **psico-relazionali** (depressione, ansia da prestazione, stress cronico, alterata immagine corporea, tendenza al catastrofismo, crisi del rapporto di coppia o dei progetti familiari) e **socioculturali** (scarsa attenzione della società al dolore nel genere femminile, stigma dell'infertilità, fallimenti lavorativi) sono essenziali e devono essere valutati nel singolo caso.

Endometriosi e dispareunia profonda: le evidenze

I lavori che hanno trattato con maggiore rigore scientifico il tema della DSF nell'endometriosi sono due metanalisi pubblicate rispettivamente nel 2020 (Pérez-López et al, 2020) e nel 2022 (Shi et al, 2022). Nella prima sono stati inclusi 4 studi osservazionali, per un totale di 225 donne in età riproduttiva affette da endometriosi, che sono state confrontate con 198 controlli; l'età media era di circa 30 anni. Sono stati considerati eleggibili solo gli studi condotti con questionari validati (in particolare, il *Female Sexual Function Index*, FSFI). Gli autori hanno dimostrato che **l'endometriosi si associa a un rischio più che raddoppiato (OR 2.38) di sviluppare una DSF**, definita attraverso il cut-off patologico del questionario FSFI (≥ 26.55) (Pérez-López et al, 2020).

Anche i **5 sottodomini dell'FSFI** (desiderio, eccitazione, lubrificazione, orgasmo, soddisfazione e dolore) sono risultati significativamente alterati nelle pazienti rispetto ai controlli. Infine, le donne affette da endometriosi mostravano punteggi peggiori nella valutazione della gravità del dolore sessuale alle scale visuo-analogiche VAS (Pérez-López et al, 2020).

La seconda metanalisi, che ha incluso altri 2 studi, per un totale di 6, ha evidenziato risultati simili, riscontrando una differenza significativa fra donne con endometriosi e donne sane anche nel punteggio dell'FSFI considerato come

variabile continua. Inoltre, in questa meta-analisi non è emerso alcun *bias* di pubblicazione (Shi et al, 2022).

Evidenze di letteratura: i problemi metodologici

Nonostante il fatto che a questi lavori vada riconosciuto il merito di aver tentato di analizzare i dati in maniera quantitativa, gli studi inclusi, così come il resto della letteratura disponibile, sono gravati da numerosi problemi metodologici che devono essere superati per poter ottenere evidenze di qualità. Tra questi, elenchiamo i principali:

- utilizzo di definizioni eterogenee di endometriosi (profonda infiltrante, non infiltrante, diagnosticata dopo laparoscopia o chirurgia, o in base alla valutazione clinica e all'*imaging*);
- scarsa numerosità dei campioni (per lo più inferiore a 100 soggetti);
- arruolamento di pazienti operate e non operate nello stesso studio;
- mancata valutazione del *distress* legato alla sessualità, fondamentale per la diagnosi di DSF, riportato in un solo studio (Rossi et al, 2022);
- mancanza di dati sulla storia ostetrica (numero e tipo di parti);
- mancanza di dati sulla dispareunia superficiale e i sintomi urinari;
- uso eterogeneo di contraccettivi orali combinati o progestinici.

Dolore nocicettivo, neuropatico, nociplastico

La **storia naturale** dell'endometriosi vede una progressione nel sintomo del dolore, che riguarda anche la sfera sessuale. Anche questa risente delle tre dimensioni del dolore: **nocicettivo, neuropatico e nociplastico**. Nelle fasi iniziali, a livello locale, il rilascio di fattori pro-infiammatori, l'aumento dell'innervazione sensitiva e la neurogenesi presenti all'interno delle lesioni endometriosiche sono associati a dispareunia profonda (**dolore nocicettivo**) (Graziottin et al, 2015). Con la persistenza delle lesioni, che possiamo paragonare a micro-ferite che vanno incontro a continui tentativi fallimentari di guarigione, si assiste a un peggioramento dell'intensità della dispareunia. Ciò è verosimilmente dovuto al fatto che in questa fase più avanzata entra in gioco anche il **dolore neuropatico**, legato a processi di riorganizzazione dei circuiti nervosi nel midollo spinale e all'abbassamento della soglia di percezione del dolore (iperalgia) (Coxon et al, 2021). Infine, non dovrebbe essere sottovalutata l'importanza della **componente nociplastica del dolore**, relativa sia a processi di sensibilizzazione centrale, sia all'influenza degli aspetti psicologici e contestuali (Mechsner, 2022). È verosimile che il dolore nociplastico possa rendere ragione della **progressione dei sintomi**, compresa la dispareunia profonda, che si osserva in numerose pazienti nonostante l'apparente stabilità dei reperti clinici. Insieme alla depressione e ad altri fattori che si ritrovano spesso in comorbidità, fra cui l'anemia sideropenica e la sindrome dell'Intestino irritabile, la componente nociplastica del dolore contribuisce allo sviluppo e al mantenimento non solo della dispareunia profonda, ma anche della vestibolodinia, della dispareunia superficiale e delle cistiti ricorrenti (Graziottin e Maseroli, 2022).

Endometriosi e dispareunia profonda: ruolo dell'esame obiettivo

Un attento **esame ginecologico** è in grado di individuare le conseguenze cli-

niche dei cambiamenti anatomo-funzionali indotti dall'endometriosi (localizzazione delle lesioni; disfunzione del pavimento pelvico; comorbidità sessuali, perineali, vescicali e pelviche) anche nella fase iniziale della patologia, quando le lesioni endometriosiche non sono ancora obiettivabili con gli attuali mezzi di indagine.

Il clinico esperto può infatti evocare la dolorabilità a livello dell'utero, della cervice, dello scavo del Douglas, dei muscoli del pavimento pelvico e della vescica. Queste **capacità semeiologiche** dovrebbero essere valorizzate e utilizzate in ogni consulenza clinica, in quanto ci offrono la possibilità di acquisire informazioni essenziali sulla storia naturale della malattia, in una fase che potenzialmente precede il riscontro di alterazioni agli studi di *imaging*. Pertanto, la valutazione clinica e semeiologica deve essere considerata primaria e di supporto alla diagnostica ecografica con ultrasuoni o radiologica.

Nella seconda parte della storia naturale dell'endometriosi, si assiste frequentemente alla comparsa di una sintomatologia dolorosa associata, e in particolare di due condizioni: la **dispareunia superficiale** e la **sindrome della vescica dolorosa/cistite interstiziale** (*Bladder pain syndrome/Interstitial cystitis*, BPS/IC), a configurare delle entità sindromiche descritte come "evil twins" ed "evil trio" (Graziottin e Maseroli, 2022). La BPS/IC viene diagnosticata sulla base della presenza di dolore pelvico cronico (CPP), sensazione di pressione o fastidio percepiti come correlati alla vescica urinaria, accompagnati da almeno un altro sintomo urinario, come il bisogno persistente di urinare o una frequenza minzionale incrementata (van de Merwe et al, 2008). Nel 2013, una revisione sistematica degli studi di prevalenza di BPS/IC ed endometriosi, condotta su 1016 pazienti con dolore pelvico cronico, ha evidenziato che le due condizioni si presentavano in comorbidità nel 48% dei casi, suggerendo fortemente l'esistenza di un meccanismo fisiopatologico – almeno in parte – comune, probabilmente basato su processi infiammatori (Tirlapur et al, 2013) e biomeccanici, fra cui spicca l'ipertono del pavimento pelvico (Graziottin e Maseroli, 2022). Più recentemente, uno studio di popolazione che ha seguito più di 900 donne con endometriosi e più di 27.000 controlli per 3 anni, ha rilevato che il rischio di sviluppare una BPS/IC nelle pazienti con diagnosi di endometriosi era 3.74 (IC 95% 1.76; 7.94) (Wu et al, 2018).

Questi dati forniscono prove epidemiologiche convincenti di un'associazione fra i due disturbi. Nel 2020, Overholt e colleghi hanno dimostrato che il 19% di 82 donne affette da BPS/IC era affetta anche da una concomitante endometriosi; queste pazienti mostravano inoltre un aumento significativo della prevalenza di sindrome dell'intestino irritabile, fibromialgia e vulvodinia (Overholt et al, 2020). Il legame fisiopatologico fra queste entità cliniche, che potrebbe coinvolgere principalmente l'iperattività del pavimento pelvico e la cistite post-coitale, ma anche fattori immunologici e neurotrofici, deve ancora essere chiarito, e in letteratura mancano modelli preclinici utili allo studio di tali quadri.

Nell'ultimo decennio, un terzo "gemello malvagio" ha fatto la sua comparsa in questo scenario: la vulvodinia e associata dispareunia superficiale (Yong et al, 2015; Graziottin e Maseroli, 2022). L'endometriosi non causa solitamente dispareunia superficiale con un effetto diretto, a eccezione dei rari casi di lo-

calizzazione vulvare, quanto con un effetto indiretto: il dolore inibisce infatti un'adeguata lubrificazione, con conseguenti secchezza e atrofia vulvovaginale, formazione di microlesioni, e sviluppo di disturbo da dolore genito-pelvico e della penetrazione. **La comorbidità tra dispareunia profonda e superficiale è stata descritta in circa il 40% dei casi** (Yong et al, 2015). È utile ricordare che la vulvodinia provocata è una delle cause più comuni di dispareunia superficiale nelle donne in premenopausa (Graziottin et al, 2020; Graziottin et al, in progress). In uno studio prospettico su donne con vestibolodinia provocata, la presenza di dispareunia sia superficiale che profonda era indipendentemente associata a livelli di dolore sessuale più intenso, sintomi urinari e depressione (Yong et al, 2015). Sebbene manchino dati certi sui meccanismi fisiopatologici che sottendono questi quadri clinici, vi è un'evidente necessità di aumentare la consapevolezza sull'argomento tra gli operatori sanitari, inclusi gli specialisti in ginecologia.

Appare inoltre evidente che l'impatto negativo dell'endometriosi sulla salute sessuale femminile è pervasivo e riguarda, oltre al dolore, il desiderio, l'eccitazione soggettiva, l'eccitazione genitale, la lubrificazione, la capacità orgasmica (in particolare con il rapporto penetrativo) e, in ultima analisi, la soddisfazione sessuale. È indispensabile pertanto, sia negli studi che nella pratica clinica, utilizzare strumenti validati multidimensionali (come il *Female Sexual Function Index*, FSFI) che vadano a investigare tutti questi aspetti e la risposta sessuale femminile nella sua complessità. Il questionario FSFI dovrebbe essere somministrato insieme a un altro strumento per la valutazione del *distress* (impatto clinico) legato ai sintomi sessuali, ai fini della diagnosi di disfunzione sessuale, come il *Female Sexual Distress Scale-Revised*.

Endometriosi e disfunzioni sessuali femminili: ruolo del testosterone

Altri fattori biologici sono emersi negli ultimi anni in letteratura come possibili cofattori della DSF nelle donne come endometriosi. L'endometriosi è stata descritta come **una patologia caratterizzata da un rapporto estrogeni/androgeni eccessivamente elevato** (Evans et al, 2021). Inoltre, il recettore androgenico è ampiamente rappresentato all'interno delle lesioni endometriosiche (Gibson et al, 2020). **Bassi livelli circolanti di androgeni** sembrano essere associati a un aumento della percezione del dolore e ad un ridotto desiderio sessuale (Evans et al, 2021; Maseroli e Vignozzi, 2022).

In questa prospettiva, una strategia terapeutica potrebbe essere rappresentata dall'aumento dei livelli di androgeni sistemici, specialmente nelle donne con associata diagnosi di disturbo da desiderio sessuale ipoattivo (HSDD). La somministrazione esogena di testosterone transdermico è riconosciuta a livello internazionale una terapia efficace e sicura sul desiderio e su altri domini della sessualità nelle donne in menopausa (Davis et al, 2019); tuttavia, questa terapia è *off-label* nella maggior parte dei Paesi, e i dati di efficacia sulle donne in età riproduttiva devono ancora essere confermati.

Nella pratica clinica, è stato osservato che la dispareunia superficiale legata ai bassi livelli di steroidi sessuali trae beneficio da trattamenti ormonali topici *off-label* a base di testosterone o del suo precursore prasterone (Maseroli e Vignozzi, 2020). Ciò è in accordo con l'ampia letteratura che descrive l'**effetto**

antinfiammatorio degli androgeni, e con recenti evidenze che indicano il loro potenziale come agenti antinfiammatori anche nella vagina umana, sia nell'infiammazione acuta che in quella cronica (Maseroli et al, 2020).

Endometriosi e DSF: aspetti cardiovascolari

Un altro modulatore biologico emergente è l'**alterato profilo cardiovascolare**. Le evidenze suggeriscono che l'endometriosi sia correlata a un profilo lipidico pro-aterogenico e all'ipertensione arteriosa (Marchandot et al, 2022), che a livello sistemico si traducono in un maggior rischio di eventi cardiovascolari, subfertilità e complicanze legate alla gravidanza. A livello dei tessuti genitali, invece, la ridotta perfusione arteriosa può contribuire alla scarsa eccitazione periferica e alla dispareunia. Infatti, sia la tumescenza dei tessuti erettili del clitoride che la lubrificazione vaginale sono processi di natura neuro-vascolare e, in quanto tali, dipendono dall'integrità anatomico-funzionale delle strutture macro- e microvascolari (funzione endoteliale) (Scavello et al, 2021).

Endometriosi e DSF: aspetti relazionali

Per quanto riguarda gli effetti dell'endometriosi sul funzionamento sessuale dei *partner*, i dati in letteratura sono di scarsa qualità. Ricerche precedenti hanno ipotizzato che l'endometriosi stessa potesse avere un impatto negativo sulla stabilità delle relazioni, portando alla rottura l'8-10% delle coppie (Fagervold et al, 2009). Nell'ambito della sessualità, è probabile che la dispareunia abbia effetti dannosi sulla soddisfazione sessuale del *partner* maschile e, quindi, sulla qualità della vita (Fernandez et al, 2006). Tuttavia, solo 3 studi, tutti su coppie eterosessuali, hanno valutato l'argomento da una prospettiva quantitativa, e i loro risultati non sono conclusivi. In uno studio olandese di De Graaff e collaboratori, il 64% dei *partner* maschi delle pazienti affette ha riportato una frequenza di rapporti sessuali ridotta rispetto a quella desiderata a causa del dolore della donna, rispetto al 50% dei *partner* nel gruppo di controllo, con una differenza significativa; tuttavia, la funzione erettile dei *partner* maschili di donne con endometriosi era paragonabile a quella dei controlli sulla base dell'*International Index of Erectile Function* (IIEF) (De Graaff et al, 2016).

In un altro studio, condotto in due centri europei per la procreazione assistita su più di 100 coppie in cui le donne erano affette da endometriosi, a entrambi i *partner* è stato chiesto un giudizio sull'impatto del dolore legato alla patologia sulla loro vita quotidiana: è interessante notare che è emersa un'elevata interdipendenza e influenza reciproca nei *partner* per quanto riguarda la soddisfazione sessuale (Schick et al, 2022).

Infine, Hämmerli e colleghi (2018) hanno rilevato che **l'endometriosi era significativamente associata a una minore soddisfazione e a problematiche sessuali interferenti con il rapporto di coppia** nei *partner* maschi di donne affette. È interessante notare che non solo la frequenza del coito, ma anche di tutte le altre attività sessuali (es. sesso orale, *petting*) era maggiore nelle coppie di controllo rispetto alle coppie in cui la donna riportava una diagnosi di endometriosi (Hämmerli et al, 2018). Sorprendentemente, non sono

disponibili dati sulla funzione eiaculatoria maschile in questo contesto. Nel complesso, i dati suggeriscono la necessità di condurre studi ben disegnati sulla sessualità della coppia, al fine di valutare l'importanza di includere i *partner* nella gestione dell'endometriosi e delle sue complicità sessuali.

Conclusioni

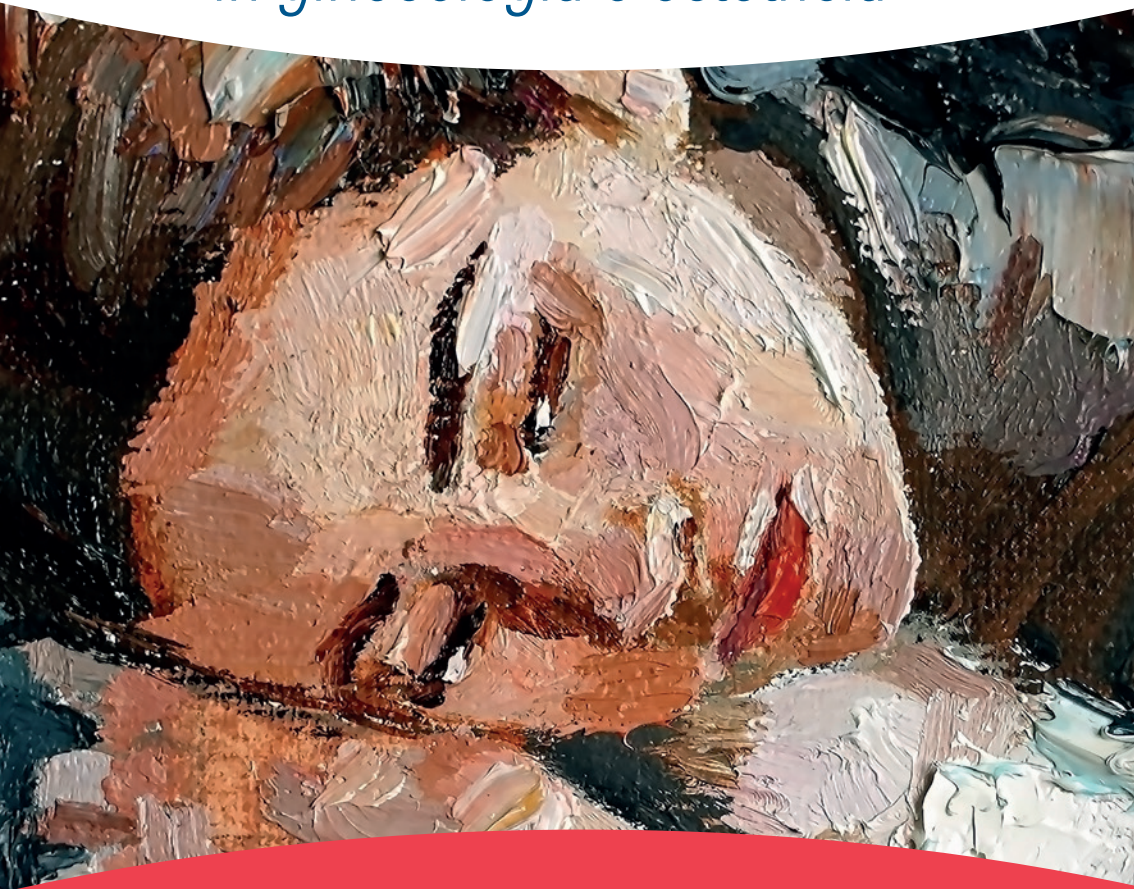
Vi sono poche evidenze solide sulla sessualità delle donne affette da endometriosi. In questo ambito, è essenziale un approccio multidimensionale che valuti tutte le componenti della funzione sessuale, con una particolare attenzione ai determinanti biologici del dolore, e alle comorbidità (vulvodinia, BPS/IC). Tutti i clinici che si occupano di pazienti con endometriosi, diagnosticata o sospetta, dovrebbero investigare in maniera proattiva la funzione sessuale della donna e della coppia, con l'aiuto di questionari validati, e cogliere segni suggestivi all'esame pelvico. Questo approccio consentirebbe l'auspicabile riduzione del comune ritardo diagnostico, eviterebbe la progressione della patologia (e dei sintomi sessuali), e ridurrebbe la necessità di ricorrere alla chirurgia invasiva. La salute sessuale dovrebbe inoltre essere monitorata anche nelle visite di *follow-up*, in particolare in corso di terapia ormonale, prima e dopo chirurgia.

Bibliografia

- Althof SE, Leiblum SR, Chevreton-Measson M, Hartmann U, Levine SB, McCabe M, Plaut M, Rodrigues O, Wylie K. Psychological and interpersonal dimensions of sexual function and dysfunction. *J Sex Med.* 2005 Nov;2(6):793-800
- 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
- Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, 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
- Coxon L, Wiech K, Vincent K. Is there a neuropathic-like component to endometriosis-associated pain? Results from a large cohort questionnaire study. *Front Pain Res (Lausanne).* 2021 Nov 4;2:743812
- Davis SR, Baber R, Panay N, Bitzer J, Cerdas Perez S, Islam RM, Kaunitz AM, Kingsberg SA, Lambrinoudaki I, Liu J, Parish SJ, Pinkerton JA, Rymer J, Simon JA, Vignozzi L, Wierman ME. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Oct 1;104(10):4660-4666. doi: 10.1210/je.2019-01603
- De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman GA, Dirksen CD, Hummelshoj L; WERF EndoCost Consortium, Simoons S. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod.* 2013 Oct;28(10):2677-85. doi: 10.1093/humrep/det284. Epub 2013 Jul 11
- De Graaff AA, Van Lankveld J, Smits LJ, et al. Dyspareunia and depressive symptoms are associated with impaired sexual functioning in women with endometriosis, whereas sexual functioning in their male partners is not affected. *Hum Reprod.* 2016 Nov;31(11):2577-2586. doi: 10.1093/humrep/dew215. Epub 2016 Sep 12
- Evans SF, Hull ML, Hutchinson MR, Rolan PE. Androgens, endometriosis and Pain. *Front. Reprod. Health* 2021;3:792920
- Fagervold B, Jenssen M, Hummelshoj L, Moen MH. Life after a diagnosis with endometriosis - a 15 years follow-up study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:914-919
- Fernandez I, Reid C, Dziurawiec S. Living with endometriosis: the perspective of male partners. *J Psychosom Res.* 2006 Oct;61(4):433-8. doi: 10.1016/j.jpsychores.2006.06.003
- Gibson DA, Simitsidelis I, Collins F, Saunders PTK. Androgens, oestrogens and endometrium: a fine balance between perfection and pathology. *J Endocrinol.* 2020;246:R75-93.
- 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, 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)
- Graziottin A, Murina F, Gambini D, Grassi, Vu-Net Study Group. Cystitis, dyspareunia, constipation and vestibulodynia: the quartet of secret players behind the pelvic clinical scenario. *Archives of Gynecology and Obstetrics* (in progress)
- Graziottin A, Murina F, Gambini D, Taraborrelli S, Gardella B, Campo M, Vu-Net Study Group. Vulvar pain: the revealing scenario of leading comorbidities in 1183 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Sep;252:50-55. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.05.052. Epub 2020 May 30

- Hämmerli S, Kohl Schwartz AS, Geraedts K, Imesch P, Rauchfuss M, Wölfler MM, Haeberlin F, von Orelli S, Eberhard M, Imthurn B, Leeners B. Does endometriosis affect sexual activity and satisfaction of the man partner? A comparison of partners from women diagnosed with endometriosis and controls. *J Sex Med*. 2018 Jun;15(6):853-865. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.03.087. Epub 2018 Apr 26
- Marchandot B, Curtiaud A, Matsushita K, Trimaille A, Host A, Faller E, Garbin O, Akladios C, Jesel L, Morel O. Endometriosis and cardiovascular disease. *Eur Heart J Open*. 2022 Feb 2;2(1):oeac001. doi: 10.1093/ehjopen/oeac001
- Maseroli E, Cellai I, Filippi S, Comeglio P, Cipriani S, Rastrelli G, Rosi M, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F, Amoriello R, Ballerini C, Lombardelli L, Piccinni MP, Sarchielli E, Guarnieri G, Morelli A, Maggi M, Vignozzi L. Anti-inflammatory effects of androgens in the human vagina. *J Mol Endocrinol*. 2020 Oct;65(3):109-124. doi: 10.1530/JME-20-0147
- Maseroli E, Vignozzi L. Testosterone and vaginal function. *Sex Med Rev*. 2020 Jul;8(3):379-392
- Maseroli E, Vignozzi L. Are endogenous androgens linked to female sexual function? A systemic review and meta-analysis. *J Sex Med*. 2022 Apr;19(4):553-568
- Mechsner S. Endometriosis, an ongoing pain-step-by-step treatment. *J Clin Med*. 2022 Jan 17;11(2):467
- Overholt TL, Evans RJ, Lessey BA, Matthews CA, Hines KN, Badlani G, Walker SJ. Non-bladder centric interstitial cystitis/bladder pain syndrome phenotype is significantly associated with co-occurring endometriosis. *Can J Urol*. 2020 Jun;27(3):10257-10262
- Pérez-López FR, Ornat L, Pérez-Roncero GR, López-Baena MT, Sánchez-Prieto M, Chedraui P. The effect of endometriosis on sexual function as assessed with the Female Sexual Function Index: systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2020 Nov;36(11):1015-1023
- Rosen RC, Barksy JL. Normal sexual response in women. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2006 Dec;33(4):515-26. doi: 10.1016/j.ogc.2006.09.005
- Rossi V, Galizia R, Tripodi F, Simonelli C, Porpora MG, Nimbi FM. Endometriosis and sexual functioning: how much do cognitive and psycho-emotional factors matter? *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr 27;19(9):5319
- Scavellio I, Maseroli E, Cipriani S, Di Stasi V, Verde N, Menafrà D, Scannerini S, Marchiani S, Rastrelli G, Ricca V, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F, Maggi M, Vignozzi L. Cardiometabolic risk is unraveled by color Doppler ultrasound of the clitoral and uterine arteries in women consulting for sexual symptoms. *Sci Rep*. 2021 Sep 22;11(1):18899. doi: 10.1038/s41598-021-98336-7
- Schick M, Germeyer A, Böttcher B, Hecht S, Geiser M, Rösner S, Eckstein M, Vomstein K, Toth B, Strowitzki T, Wischmann T, Ditzgen B. Partners matter: the psychosocial well-being of couples when dealing with endometriosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2022 May 28;20(1):86. doi: 10.1186/s12955-022-01991-1
- Shi C, Xu H, Zhang T, Gao Y. Endometriosis decreases female sexual function and increases pain severity: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Mar 11. doi: 10.1007/s00404-022-06478-4. Online ahead of print
- Tirlapur SA, Kuhrt K, Chaliha C, Ball E, Meads C, Khan KS. The "evil twin syndrome" in chronic pelvic pain: a systematic review of prevalence studies of bladder pain syndrome and endometriosis. *Int J Surg*. 2013;11(3):233-7
- van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol*. 2008 Jan;53(1):60-7
- van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, L Dahi K, Elneil S, Fall M, Hohlbrugger G, Irwin P, Mortensen S, van Ophoven A, Osborne JL, Pecker R, Richter B, Riedl C, Sairanen J, Tinzl M, Wyndaele JJ. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol*. 2008 Jan;53(1):60-7. doi: 10.1016/j.eururo.2007.09.019. Epub 2007 Sep 20
- van Poll M, van Barneveld E, Aerts L, Maas JWM, Lim AC, de Greef BTA, Bongers MY, van Hanegem N. Endometriosis and sexual quality of life. *Sex Med*. 2020 Sep;8(3):532-544. doi: 10.1016/j.esxm.2020.06.004. Epub 2020 Jul 22
- Wu CC, Chung SD, Lin HC. Endometriosis increased the risk of bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a population-based study. *Neurourol Urodyn*. 2018 Apr;37(4):1413-1418. doi: 10.1002/nau.23462. Epub 2018 Jan 10
- Yong PJ, Sadownik L, Brotto LA. Concurrent deep superficial dyspareunia: prevalence, associations, and outcomes in a multidisciplinary vulvodynia program. *J Sex Med* 2015;12:219-227

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

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 comorbidità: 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 comorbidità 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	Lettura - Il dolore vulvare: visione e strategie terapeutiche Filippo Murina (Milano)
14:55-15:00	Discussione
15:00-15:25	Lettura - 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	Pag. 06
Ringraziamenti	Pag. 09
Genomica e dolore: che cosa ci può rivelare lo studio del DNA?	Pag. 10
Ginecologia endocrino-metabolica: i <i>trigger</i> negletti di infiammazione e dolore nella donna	Pag. 14
Che cosa c'è dentro il dolore pelvico cronico: dalla fisiopatologia al razionale di cura	Pag. 18
Intestino, microbiota e cervello viscerale: la prima regia del dolore	Pag. 23
Endometriosi, dolore e sessualità: come superare le persistenti omissioni diagnostiche?	Pag. 28
Dismenorrea severa e cicli mestruali abbondanti: sono predittivi di endometriosi e disfunzioni sessuali?	Pag. 38
Endometriosi: dolore sessuale e disfunzioni sessuali femminili in comorbidità	Pag. 49
Terapia medica per endometriosi, prima e dopo chirurgia: la sfida di proteggere salute e sessualità	Pag. 57
Contraccezione ormonale e controllo del dolore pelvico nell'adolescente	Pag. 68
Progestinici orali e controllo del dolore: come personalizzare la scelta	Pag. 69
LARC ed endometriosi: ragioni della scelta	Pag. 75
Il dolore pelvico da endometriosi: quando, come e perché interviene il ginecologo chirurgo	Pag. 80
Il dolore genitale oncologico: quando, come e perché interviene il ginecologo oncologo	Pag. 85
Prevenzione del dolore in ostetricia: focus sulla gravidanza	Pag. 89
Prevenzione dei traumi perineali e del dolore correlato nel post parto	Pag. 95

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>