

Infiammazione e dolore nell'endometriosi: diagnosi e terapia

Paolo Vercellini

Clinica Ostetrica e Ginecologica I
Università degli Studi di Milano

Alessandra Graziottin

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

Premessa

La **malattia endometriosica** è una condizione cronica e potenzialmente grave, talvolta ad evoluzione progressiva, caratterizzata dalla presenza di **endometrio ectopico**, in sedi quindi diverse dalla cavità uterina. Le localizzazioni più frequenti riguardano il peritoneo pelvico e le ovaie. Questa patologia interessa circa il **5-10% delle donne** in età riproduttiva e può causare **sintomi e patologie ingravescenti** (Box 1) fino al **dolore pelvico cronico** (Box 2). Durante l'età fertile il tessuto endometriosico va incontro alle stesse trasformazioni dell'endometrio: crescita sotto l'influsso degli estrogeni, decidualizzazione sotto l'effetto dei progestinici, sfaldamento e infiammazione in coincidenza della caduta ormonale mestruale.

L'infiammazione tissutale, ciclica e limitata nel tempo, che è fisiologicamente associata allo sfaldamento endometriale mestruale, **nell'endometriosi viene amplificata da tre fattori**:

1. anche l'**endometrio eutopico** presenta un aumentato **stato infiammatorio** che potrebbe spiegare l'**infertilità** nelle pazienti con endometriosi per maggiori difficoltà all'annidamento (Maybin et Al, 2011);
2. il **sangue liberato in addome** a causa dello sfaldamento dell'endometrio ectopico è un fattore di **infiammazione tessutale**, in quanto provoca il richiamo di mastociti che degranulano liberando molteplici citochine proinfiammatorie e fattori di crescita dei nervi (neurotrofine tra cui il Nerve Growth Factor, NGF), responsabili della moltiplicazione delle fibre nervose del dolore che sottende l'iperalgisia, tipica dell'endometriosi profonda;
3. il **sangue liberato in sede ectopica** si riassorbe più lentamente rispetto alla rapida espulsione fisiologica per via vaginale, determinando il **progressivo prolungarsi dello stato infiammatorio** e contribuendo alla genesi del **dolore pelvico cronico**. Si tratta di dolore avvertito a livello del piccolo bacino, che può manifestarsi episodicamente, essere persistente o ricorrente, e che è associato a sintomi e disfunzioni del basso tratto urinario, genitali e sessuali, intestinali e ano-rettali senza alcuna evidenza di infezioni né di altre patologie organiche. Il dolore pelvico è definito cronico nel caso che perduri da almeno sei mesi, con andamento costante o intermittente (Fall et Al, 2010).

L'endometriosi e le patologie associate ("**comorbidità**") sono sottese da un **quadro infiammatorio**, che vede nel **mastocita** il grande direttore dell'orchestra biochimica, responsabile non solo dell'infiammazione acuta ma anche della sua cronicizzazione, con il **parallelo evolversi del dolore da acuto a cronico**.

Crescenti evidenze suggeriscono come ci possa essere infatti una base infiammatoria nel viraggio tra dolore acuto e dolore cronico.

Se il termine “neuropatico” è sovente associato a un dolore conseguente a una lesione del nervo, il termine “disfunzionale” ci fa capire che il dolore può anche essere conseguente a un’alterazione della funzione neuronale.

Le **terapie mediche dell’endometriosi** hanno come punto focale e come denominatore comune di efficacia il raggiungimento del **silenziamento mestruale**, per interrompere il **circolo vizioso “infiammazione - sfaldamento endometriale ectopico - infiammazione - dolore - danno funzionale ed organico”**, che rende altrimenti possibile l’evoluzione della malattia.

Box 1 - Principali conseguenze dell’endometriosi

- dismenorrea di crescente gravità
- infertilità
- dolore alla penetrazione profonda
- dolore pelvico cronico
- dischezia (dolore alla defecazione, max mestruale)
- menopausa precoce (in caso di ovariectomia bilaterale e/o asportazione di cisti con parenchima ovarico adeso)

Box 2 - Endometriosi e dolore pelvico cronico

Il **dolore pelvico cronico** (CPP) associato all’endometriosi ha le caratteristiche di un dolore **neuropatico**, inizialmente di tipo **disfunzionale**, attivato da un **ingravescente processo infiammatorio**, prima periferico e poi centrale. La natura di dolore neuropatico nel CPP è clinicamente confermata dalla presenza di **allodinia** (Jarrell, 2009) e **iperalgesia** (Tu et Al, 2007).

Il **mastocita** (MC) esercita un ruolo essenziale nello sviluppo del CPP e nelle comorbidità che lo sottendono e lo alimentano. Il MC è presente in maniera ubiquitaria in tutti gli organi e tessuti vascolarizzati, dove lavora come **sentinella immunitaria** e organizza la **risposta infiammatoria**. Il MC contiene molteplici sostanze vasoattive, proinfiammatorie e neurotrofiche, stipate in granuli preformati e che, in modo differenziato, vengono immediatamente liberate nei tessuti circostanti in risposta all’azione di diverse noxae patologiche, coordinando le diverse fasi della risposta infiammatoria fisiologica e patologica (Kinet, 2007). I mediatori mastocitari modulano nel tempo la risposta infiammatoria e algica dell’organismo ad eterogenei fattori nocivi esogeni ed endogeni. A livello centrale, la **microglia**, che rappresenta l’equivalente intracerebrale del mastocita, va incontro alle medesime modificazioni, passando progressivamente dal ruolo di mediatore di neuroplasticità e neuroprotezione a fattore di **neuroinfiammazione** e **neurotossicità**.

Obiettivo della presentazione

1. aggiornare le conoscenze relative alle **componenti infiammatorie e neuroimmunitarie alla base dell’endometriosi e del CPP**, con particolare attenzione al ruolo predominante del mastocita nel viraggio dell’infiammazione e del dolore dallo stato acuto a quello cronico neuropatico;
2. definire le **strategie terapeutiche** oggi più efficaci, anche nel controllare le componenti infiammatorie dell’endometriosi.

Risultati

I mastociti sono significativamente più numerosi e sono attivati (“degranulati”)

nei tessuti di pazienti con endometriosi profonda e CPP. Nell’endometriosi aumentano in maniera progressiva le evidenze a sostegno del ruolo fondamentale del mastocita iper-attivato nel viraggio da infiammazione acuta a cronica, con un ruolo specifico nell’evoluzione del dolore da “nocicettivo”, tipico dell’infiammazione acuta, a “neuropatico”, tipico non solo dell’infiammazione cronica, ma anche della **perdita della regolazione del sistema del dolore**. In queste condizioni, il dolore si trasforma e, da segnale di pericolo per l’organismo, diviene **una vera e propria malattia**, protagonista fondamentale e disturbante delle condizioni associate al CPP, inclusa l’endometriosi.

Tabella 1. Studi che dimostrano la presenza e l’attivazione dei mastociti nell’endometriosi

	Valutazione	Risultato	Riferimenti bibliografici
Endometriosi	Morfologica e/o immunoistochimica di tessuti bioptici	Presenza di mastociti integri o attivati in prossimità di vasi sanguigni ed al tessuto interstiziale fibrotico nei tessuti endometriosici	Kempuraj et Al, 2004 Konno et Al, 2003 Anaf et Al, 2006 Anaf et Al, 2002 Fujiwara et Al, 2004 Matsuzaki et Al, 1998 Sugamata et Al, 2005
	Marker mastocitari in tessuti bioptici di endometriosi: • NGF • triptasi • chimasi	Aumento dei livelli di mediatori mastocitari nei tessuti endometriosici	Kempuraj et Al, 2004 Anaf et Al, 2006 Anaf et Al, 2002 Wang et Al, 2009

Dal punto di vista istologico, **tre criteri diagnostici** confermano il mastocita come cellula critica del sistema infiammazione-dolore nei tessuti pelvici dei pazienti con **endometriosi e CPP** rispetto a quelli dei tessuti di controllo:

1. **il numero dei mastociti aumenta significativamente**, suggerendo che nuovi precursori di queste cellule sono richiamati in situ in queste condizioni;
2. **aumenta significativamente il numero di mastociti attivati**: infatti sono completamente o parzialmente degranulati e i granuli citoplasmatici rilasciati sono distribuiti nei tessuti circostanti, attivando sia la risposta infiammatoria, sia la proliferazione delle fibre nervose del dolore. Questa proliferazione costituisce il correlato morfo-funzionale dell’iperalgia evidenziabile sul piano clinico;
3. **i mastociti attivati sono per lo più associati a fibre nervose nocicettive** (piccole fibre di tipo C).

L’aumento del numero dei mastociti nei tessuti endometriosici e nei tessuti delle comorbidità associate – quali il colon di pazienti affetti da sindrome del colon irritabile (IBS), la vescica di chi soffre di sindrome della vescica dolorosa/cistite interstiziale (CI), o la mucosa del vestibolo vulvare delle pazienti con vestibolodinia, e perfino il tessuto muscolare di pazienti affette da fibromialgia – è confermato dall’analisi biochimica o immunoistochimica dell’incremento dei mediatori mastocitari nei tessuti interessati dalla patologia e/o nelle urine (Aldenberg, 1986; Al-Jefout et Al, 2009; Barbara et Al, 2004; Blanco et Al, 2010; Bornstein et Al, 2008; Bornstein et Al, 2004; Boucher et Al, 1995).

Interazioni neuroimmunitarie dei mastociti nei tessuti di pazienti con endometriosi

Nell'endometriosi e nelle malattie associate al CPP i mastociti attivati sono localizzati prevalentemente in prossimità delle fibre del sistema somatosensoriale (Box 3). Le fibre responsabili della **percezione del dolore** esprimono numerosi **recettori** in grado di interagire con i **mediatori mastocitari**: l'interazione tra mediatori con i propri recettori è in grado di influenzare l'attività neuronale. Infatti, mediatori mastocitari come la bradichinina, la triptasi e il PGE2, sono in grado di aumentare l'eccitabilità delle fibre somatosensoriali e di amplificare i meccanismi del dolore facilitando la fosforilazione del recettore TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) (Nicol e Vasko, 2007).

Box 3 - Endometriosi e infiammazione

Nelle donne con endometriosi, rispetto ai controlli, è stato dimostrato che:

- l'infiammazione anomala è presente anche nell'endometrio eutopico
- anche l'endometrio eutopico presenta una minore risposta al progesterone (che ha attività anti-infiammatoria)
- esiste di conseguenza una minore decidualizzazione, con esasperazione degli effetti pro-infiammatori degli estrogeni, e impianto subottimale durante i cicli di trattamento con IVF
- esiste un incremento di mastociti nell'endometrio eutopico ed ectopico, nonché di citochine quali IL-6, sia durante la fase proliferativa, sia in quella secretoria
- le fibre del dolore (piccole fibre C), indotte e attivate dall'NGF prodotto dai mastociti, sono 14 volte più numerose nel tessuto endometriotico.

Fonte: Maybin JA et Al, 2011

Tra i vari mediatori mastocitari, **il fattore di crescita neuronale (NGF)** ha un ruolo fondamentale nella fisiopatologia del dolore e nella trasformazione del dolore nocicettivo in dolore cronico: il legame dell'NGF con il suo recettore ad alta affinità trkA (*tropomyosin-related kinase A*) porta alla formazione di un complesso TrkA-NGF che viene trasportato per via retrograda al corpo cellulare dove determina un aumento della sintesi dei neurotrasmettitori SP (*substance P*) e CGRP (*calcitonin gene related peptide*) e dei recettori TrkA e TRPV1. Inoltre, il legame dell'NGF con il suo recettore a bassa affinità p75 facilita il rilascio dei neurotrasmettitori SP e CGRP favorendo la depolarizzazione neuronale (Nicol e Vasko, 2007). In questo modo **il NGF influenza l'attivazione dei nocicettori, innesca la trasmissione del segnale doloroso e favorisce l'instaurarsi dell'infiammazione neurogenica**: la conseguenza di tutti questi eventi è che dal neurone non si origina un singolo *spike* a cui segue una fase di refrattarietà, ma una serie di spike corrispondenti a depolarizzazioni continue del neurone.

Si sviluppa in questo modo **la sensitizzazione periferica caratterizzata dalla liberazione di enormi quantitativi di neurotrasmettitori**. I neuropeptidi rilasciati vanno a **stimolare i mastociti che si attivano** e rilasciano nuovi **mediatori proinfiammatori e proalgogeni** in grado di amplificare il processo di infiammazione locale e di sensibilizzazione neuronale. In queste condizioni la **soglia del dolore si abbassa** per cui si avverte dolore anche in caso di stimolazioni normalmente non dolorose (**allodinia**). Grazie a questi effetti, il **NGF** è oggi riconosciuto come uno dei principali mediatori del dolore, sintomo che può influenzare anche facilitando lo **sprouting neuronale**: in presenza di alti livelli di NGF le terminazioni nervose

accregono la loro arborizzazione e amplificano il sistema di percezione del dolore e lo sviluppo di risposte esagerate agli stimoli dolorosi (**iperalgesia**). I livelli di NGF, così come l'espressione del recettore TRPV1, sono alterati localmente in molte condizioni con dolore pelvico cronico (Anaf et Al, 2002; Lowe et Al, 1997; Chaban VV, 2008; Steers e Tuttle, 2006; Poli-Neto et Al, 2009). In situazioni come la sindrome della vescica dolorosa (fino alla cistite interstiziale), spesso associata all'endometriosi, l'aumento tissutale della neurotrofina si riflette in un incremento dei livelli urinari di NGF che è direttamente proporzionale alla gravità della patologia (Liu et Al, 2009).

Il sistema somatosensoriale è alterato nelle pazienti con endometriosi e CPP

L'alterazione più evidente del sistema somatosensoriale nelle pazienti con endometriosi e CPP è la presenza del dolore. Inoltre, le alterazioni del sistema di percezione dei segnali dolorosi sono stati dimostrate in modo oggettivo misurando e verificando l'abbassamento della soglia del dolore. Fenomeni di **sensitizzazione periferica e centrale** sono state descritti in caso di endometriosi, con dismenorrea primaria e secondaria. Nella dismenorrea secondaria, questi eventi possono essere associati a un alterato metabolismo cerebrale (Bajaj et Al, 2003; Tu et Al, 2009). Numerosi studi hanno dimostrato un aumento della densità delle fibre nervose peptidergiche o un incremento dei recettori TRPV1 espressi dai neuroni sensoriali nei tessuti di organi pelvici di pazienti con endometriosi e CPP (Anaf et Al, 2002; Akbar et Al, 2010). In particolare, è stato dimostrato che la densità delle fibre nervose sensoriali aumenta nei noduli adenomiotici e nelle lesioni endometrioidiche profonde ovariche e peritoneali (Wang et Al, 2009). **L'iperinnervazione è più pronunciata in caso di endometriosi infiltrante** ed è correlata a un aumento dei livelli tissutali di NGF, aumento che a sua volta è direttamente correlato all'incremento della densità mastocitaria.

I mastociti hanno un ruolo critico nello sviluppo delle comorbidità pelviche ed extrapelviche

Le sindromi associate a CPP presentano **un'elevata comorbidità**. Il 40-60% delle pazienti con diagnosi di IBS (sindrome del colon irritabile) manifesta anche sintomi che soddisfano i criteri diagnostici della IC (cistite interstiziale), così come il 50 % di quelli con diagnosi di IC soddisfa i criteri diagnostici dell'IBS. Similmente, il 26% delle pazienti con IC manifesta dolore vulvare tipico della vulvodinia (Ustinova et Al, 2007).

Il "cross-talk" neuronale nella pelvi è necessario per la regolazione delle fisiologiche funzioni sessuali, urinarie e intestinali, ed è mediato dalla convergenza delle vie sensoriali nel midollo spinale (Malykhina, 2007). Gli organi pelvici sono innervati da circuiti condivisi e la percezione del dolore pelvico origina quando la somma di singoli input pelvici supera il valore soglia. Proprio la **condivisione dei circuiti neuronali** è responsabile della propagazione dello stimolo nocivo da un organo pelvico danneggiato a uno adiacente: la presenza di neuroni afferenti dicotomizzati che innervano contemporaneamente più organi pelvici, mediante il meccanismo denominato "**axon-reflex**", permette il passaggio dell'infiammazione neurogenica da un organo all'altro. Per esempio, un'irritazione cronica del colon può causare un rilascio di neuropeptidi anche dalle afferenze degli stessi neuroni presenti nella vescica. L'abnorme rilascio dei neuropeptidi induce negli organi coinvolti il richiamo e l'attivazione dei mastociti che mediante l'**upregulation dei fattori neurotrofici**, come il NGF, "alimentano" i neuroni dei gangli delle radici dorsali (DRG) che ricevono input convergenti. I mastociti attivati sono le cellule responsabili della sensibilizzazione delle fibre neuronali e dell'amplificazione e del mantenimento della **cross-organ sensitization** (Ustinova et Al, 2007).

Una disregolazione dell'attività mastocitaria è alla base della sensibilizzazione periferica e in assenza di un segnale inibitorio la progressione dello stato patologico favorisce l'insorgenza di sensitizzazione centrale, come dimostrato dall'evidenza che l'ipersensibilità viscerale e l'attivazione dei neuroni c-fos sono correlati a un'attivazione microgliale (Saab et Al, 2007).

I pazienti con le sindromi associate a CPP tendono a sviluppare anche sintomi di altre patologie – ad esempio asma, eczema, malattie autoimmunitarie, disordini temporo-mandibolari, fibromialgia e sindrome della fatica cronica (Rodríguez et Al, 2009). Quindi, in aggiunta all'elevata **comorbidità tra le varie sindromi pelviche** esiste anche una **discreta comorbidità con malattie extrapelviche**, che hanno in comune simili **disfunzioni neuro-immunitarie**.

Diagnosi di endometriosi

Come per tutte le patologie condizionanti sintomi algici, anche per l'endometriosi l'anamnesi è fondamentale. **I sintomi associati alla malattia vengono frequentemente sottovalutati, con notevole ritardo diagnostico.** Il dolore mestruale non rispondente ai comuni analgesici, il dolore alla penetrazione profonda, il dolore all'evacuazione specialmente in periodo mestruale, i sintomi urinari quali disuria e stranguria catameniali con urinocolture negative e i dolori intermestruali peri-ovulatori, **sono fortemente suggestivi di endometriosi pelvica.**

I dati anamnestici vanno integrati con i segni fisici e le indagini strumentali. A tal scopo è utile ricordare che l'endometriosi è classicamente suddivisa nelle sue tre forme principali:

- l'endometriosi **peritoneale** (impianti superficiali che generalmente costituiscono la forma iniziale della malattia);
- l'endometriosi **ovarica** (le classiche cisti);
- l'endometriosi **profonda** (lesioni coinvolgenti la parete anteriore del retto e la parete posteriore della vagina, oppure la parete della vescica).

Le cisti endometriosiche dell'ovaio sono palpabili come espansi annessiali fissi non sempre dolenti, e facilmente identificabili mediante **ecografia pelvica**. L'ecografia transvaginale è un test molto affidabile per discriminare gli endometriomi da altre cisti ovariche. E' stato ripetutamente dimostrato che, in mani esperte, questa metodica possiede una sensibilità e una specificità superiori al 90%.

L'endometriosi profonda rettovaginale è palpabile alla visita pelvica combinata come nodulo o placca che coinvolge il fornice vaginale posteriore o la regione retrocervicale. La stessa ecografia, sia transvaginale che transrettale, si è dimostrata assai accurata nel definire i limiti delle lesioni e il grado d'infiltrazione della parete intestinale. La **rettosigmoidoscopia** è fondamentale per valutare un'eventuale stenosi del giunto rettosigmoideo, specialmente nelle pazienti che riferiscono sintomi subocclusivi o riduzione del calibro fecale. Questo è importante per la corretta pianificazione dell'intervento, inclusa la disponibilità di un esperto chirurgo addominale in caso di necessità di resezione del retto-sigma, e per una completa informazione pre-operatoria della paziente.

L'endometriosi profonda infiltrante il detrusore è facilmente diagnosticata all'ecografia a vescica piena che permette di discriminare tra lesione uterina (mioma anteriore; adenomioma) e lesione propriamente intravesicale. In quest'ultimo caso è comunque indicata la **cistoscopia con biopsia** per escludere la presenza di una neoplasia dell'epitelio transizionale.

In tutte le pazienti affette da endometriosi profonda è opportuno effettuare un'**ecografia addominale** per identificare un possibile coinvolgimento ureterale. Non è infrequente riscontrare una stenosi del tratto iuxtavesicale dell'uretere, particolarmente a sinistra, nei casi di infiltrazione profonda dei parametri posteriori e laterali, come si riscontra in molti casi di endometriosi rettovaginale. Nonostante l'endometriosi vescicale abbia una patogenesi diversa dall'endometriosi ureterale, esistono casi di lesioni associate. Anche in questo caso **è fondamentale conoscere le condizioni complessive dell'apparato urinario**, poiché il tipo di intervento necessario in caso di endometriosi vescicale isolata, oppure di coinvolgimento contemporaneo di vescica ed uretere, comporta rischi e morbilità diverse.

L'endometriosi peritoneale è la forma più difficile da diagnosticare. In tal caso infatti, date le piccole dimensioni delle lesioni, le tecniche di imaging, inclusa l'ecografia, non si sono dimostrate valide. In queste pazienti un'**anamnesi ben condotta** e un'**accurata semeiotica fisica** costituiscono i principali strumenti a disposizione per una diagnosi affidabile. Segni suggestivi di endometriosi peritoneale includono la dolorabilità del Douglas e l'ispessimento dei legamenti uterosacrali, che alla palpazione possono risultare fibrotici, nodulari e dolenti.

La risonanza magnetica nucleare è ritenuta da molti l'indagine più accurata ed affidabile per l'identificazione delle lesioni endometriosiche pelviche, sia profonde che ovariche. Tuttavia, non vi sono consistenti evidenze scientifiche che dimostrino la superiorità di tale metodica nei confronti dell'ecografia transvaginale effettuata da operatore esperto. Conseguentemente, **la risonanza magnetica, costosa e non sempre facilmente disponibile, dev'essere riservata a casi selezionati** nei quali le metodiche diagnostiche classiche non abbiano adeguatamente definito la condizione pelvica.

Il dosaggio serico del CA 125 ha gradualmente perso importanza nella diagnosi di endometriosi e nel monitoraggio della malattia durante il follow-up. Infatti, la sensibilità e la specificità del test, benché variabili in base al tipo di lesioni presenti, sono generalmente basse e le decisioni terapeutiche non sono quasi mai determinate dai valori osservati.

Terapia dell'endometriosi

La terapia dell'endometriosi **varia in base ai sintomi della paziente, all'età, al tipo di lesione presente, e al desiderio di figli**. Nelle donne con masse annessiali di dubbia benignità o con stenosi ureterale o intestinale, la chirurgia è obbligatoria.

Nelle pazienti sintomatiche non desiderose di figli, la scelta è tra la terapia medica e quella chirurgica. **La terapia medica controlla, ma non guarisce la malattia**. Conseguentemente, i farmaci utilizzati per il dolore devono essere assunti per lunghi periodi. Gli unici prodotti sicuri, efficaci e poco costosi che possono essere utilizzati per anni sono sostanzialmente i **contraccettivi orali** e i **progestinici**. Tali farmaci inducono decidualizzazione e atrofia degli impianti endometriosici ectopici, con sostanziale riduzione dello stato infiammatorio pelvico. In corso di trattamento è stata inoltre dimostrata una graduale "denervazione" delle lesioni profonde con diminuzione della componente algica neuropatica. I limiti del trattamento medico sono l'interferenza con la fertilità e, talvolta, la limitata tollerabilità.

La **terapia chirurgica**, condotta prevalentemente per via laparoscopica, si prefigge di asportare il maggior numero possibile di lesioni. Tramite via endoscopica è praticabile l'adesiolisi, l'escissione degli impianti peritoneali, l'enucleazione delle cisti ovariche, la resezione delle placche del Douglas e dei noduli detrusoriali. I rischi

del trattamento chirurgico sono molto variabili, essendo minimi nei casi di endometriosi peritoneale ed ovarica e massimi nei casi di endometriosi rettovaginale con necessità di resezione del rettosigma. **L'effetto della chirurgia sui sintomi algici è frequentemente parziale o limitato nel tempo.** Circa la metà delle pazienti sottoposte a laparoscopia per dolore riferisce recidiva dei sintomi entro due anni dalla procedura.

Nelle giovani non ancora desiderose di prole è preferibile intraprendere **un trattamento medico**, anche in presenza di piccole cisti ovariche. E' stato dimostrato che l'escissione delle cisti endometriosiche comporta un danno ovarico che sembra essere maggiore proprio in presenza di piccoli endometriomi e in donne giovani.

In caso d'infertilità, la laparoscopia permette **un moderato incremento delle probabilità di concepimento**, specialmente in caso di endometriosi avanzata. Tuttavia, non è stato dimostrato che l'escissione delle placche rettovaginali o la resezione del rettosigma migliorino la prognosi riproduttiva. Il ruolo della chirurgia nella paziente infertile è soprattutto nel trattamento del dolore nelle donne che desiderano un concepimento spontaneo. In caso di infertilità persistente dopo chirurgia o in presenza di patologia tubarica o dispermia, può essere considerata la fecondazione in vitro, preferibilmente con trasferimento di embrione singolo.

Nella donna ultraquarantenne che ha soddisfatto il desiderio di prole è opportuno includere fra le alternative terapeutiche anche la **chirurgia demolitiva**, specialmente in presenza di cisti ovariche che si associano ad un lieve aumento di rischio di carcinoma epiteliale dell'ovaio.

Conclusioni

L'endometriosi è una patologia diffusa e potenzialmente severa, **caratterizzata da un progressivo stato infiammatorio periferico e centrale**, che può portare all'insorgenza di uno stato di dolore pelvico cronico sotteso da un **dolore neuropatico**. **Le sindromi associate in comorbidità, con CPP**, possono manifestarsi in modi differenti e coinvolgere specificatamente uno o più organi della pelvi. Il dolore che le accomuna è riconducibile ad alterazioni che coinvolgono sia strutture classicamente specializzate nella genesi dei segnali dolorosi, i neuroni afferenti somatosensoriali, sia cambiamenti dell'attività di **componenti del sistema immunitario**, in particolare dei **mastociti** e della **microglia**, la cui disregolazione è responsabile del mantenimento e della progressione delle alterazioni somatosensoriali.

Queste evidenze suggeriscono che **il controllo dell'attività di queste cellule non neuronali può rappresentare un sistema innovativo per modulare l'attività dei neuroni e contribuire a limitare la progressione dell'endometriosi verso il CPP.**

Attualmente i principali trattamenti medici sono costituiti dalle combinazioni estroprogestiniche o dai semplici progestinici. Con tali farmaci è possibile controllare il dolore in modo soddisfacente in circa due terzi delle pazienti. Il trattamento chirurgico escissionale va generalmente riservato alle donne che non rispondono alle terapie mediche o in cui si manifestino effetti collaterali non tollerati.

Bibliografia essenziale

- Akbar A, Yangou Y, Facer P, Brydon WG, Walters JR, Anand P, Ghosh S. Expression of the TRPV1 receptor differs in quiescent inflammatory bowel disease with or without abdominal pain. *Gut*. 2010; 59 (6): 767-74
- Al-Jefout M, Dezarnaulds G, Cooper M, Tokushige N, Luscombe GM, Markham R, Fraser IS. Diagnosis of endometriosis by detection of nerve fibres in an endometrial biopsy: a double blind study. *Hum Reprod*. 2009; 24 (12): 3019-24
- Aldenberg F. Proliferation and transepithelial migration of mucosal mast cells in interstitial cystitis. *Immunology*. 1986; 58 (3): 411-6
- Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Simonart T, Buxant F, Noel JC. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. *Hum Reprod*. 2002; 17 (7): 1895-900
- Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Simonart T, Buxant F, Noel JC. Pain, mast cells, and nerves in peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2006; 86 (5): 1336-43
- Bajaj P, Bajaj P, Madsen H, Arendt-Nielsen L. Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. *J Pain*. 2003; 4 (7): 372-80
- Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004; 126 (3): 693-702
- Blanco I, Bérizte N, Argüelles M, Cárcaba V, Fernández F, Janciauskiene S, Oikonomopoulou K, de Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Hollenberg MD. Abnormal overexpression of mastocytes in skin biopsies of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol*. 2010; 29 (12): 1403-1412
- Bornstein J, Goldschmid N, Sabo E. Hyperinnervation and mast cell activation may be used as histopathologic diagnostic criteria for vulvar vestibulitis. *Gynecol Obstet Invest*. 2004; 58 (3): 171-8
- Bornstein J, Cohen Y, Zarfaty D, Sela S, Ophir E. Involvement of heparanase in the pathogenesis of localized vulvodynia. *Int J Gynecol Pathol*. 2008; 27 (1): 136-41
- Boucher W, el-Mansoury M, Pang X, Sant GR, Theoharides TC. Elevated mast cell tryptase in the urine of patients with interstitial cystitis. *Br J Urol*. 1995; 76 (1): 94-100
- Chaban VV. Visceral sensory neurons that innervate both uterus and colon express nociceptive TRPV1 and P2X3 receptors in rats. *Ethn Dis*. 2008 Spring; 18 (2 Suppl 2): S2-20-4
- Fall M, Baranowski AP, Eneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ, Oberpenning F, de C Williams AC; European Association of Urology. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. *Eur Urol*. 2010; 57 (1): 35-48
- Fujiwara H, Konno R, Netsu S, Sugamata M, Shibahara H, Ohwada M, Suzuki M. Localization of mast cells in endometrial cysts. *Am J Reprod Immunol*. 2004; 51 (5): 341-4
- Jarrell J. Demonstration of cutaneous allodynia in association with chronic pelvic pain. *J Vis Exp*. 2009; (28), 12-22
- Kempuraj D, Papadopoulou N, Stanford EJ, Christodoulou S, Madhappan B, Sant GR, Solage K, Adams T, Theoharides TC. Increased numbers of activated mast cells in endometriosis lesions positive for corticotropin-releasing hormone and urocortin. *Am J Reprod Immunol*. 2004; 52 (4): 267-75
- Kinet JP. The essential role of mast cells in orchestrating inflammation. *Immunol Rev*. 2007; 217: 5-7
- Konno R, Yamada-Okabe H, Fujiwara H, Uchiide I, Shibahara H, Ohwada M, Ihara T, Sugamata M, Suzuki M. Role of immunoreactions and mast cells in pathogenesis of human endometriosis—morphologic study and gene expression analysis. *Hum Cell*. 2003; 16 (3): 141-9
- Liu HT, Tyagi P, Chancellor MB, Kuo HC. Urinary nerve growth factor level is increased in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome and decreased in responders to treatment. *BJU Int*. 2009 Nov; 104 (10): 1476-81
- Lowe EM, Anand P, Terenghi G, Williams-Chestnut RE, Sinicropi DV, Osborne JL. Increased nerve growth factor levels in the urinary bladder of women with idiopathic sensory urgency and interstitial cystitis. *Br J Urol*. 1997; 79 (4): 572-7
- Malykhina AP. Neural mechanisms of pelvic organ cross-sensitization. *Neuroscience*. 2007; 149 (3): 660-72
- Matsuzaki S, Canis M, Darcha C, Fukaya T, Yajima A, Bruhat MA. Increased mast cell density in peritoneal endometriosis compared with eutopic endometrium with endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 1998; 40 (4): 291-4
- Maybin JA, Critchley HOD, Jabbour HN. Inflammatory pathways in endometrial disorders. *Molecular and cellular endocrinology*, 335: 42-51; 2011
- Nicol GD, Vasko MR. Unraveling the story of NGF-mediated sensitization of nociceptive sensory neurons: ON or OFF the Trks? *Mol Interv*. 2007; 7 (1): 26-41

Poli-Neto OB, Filho AA, Rosa e Silva JC, Barbosa Hde F, Candido Dos Reis FJ, Nogueira AA. Increased capsaicin receptor TRPV1 in the peritoneum of women with chronic pelvic pain. *Clin J Pain*. 2009; 25 (3): 218-22

Rodríguez MA, Afari N, Buchwald DS; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on Urological Chronic Pelvic Pain. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on Urological Chronic Pelvic Pain Evidence for overlap between urological and nonurological unexplained clinical conditions. *J Urol*. 2009; 182 (5): 2123-31

Saab CY, Wang J, Gu C, Garner KN, Al-Chaer ED. Microglia: a newly discovered role in visceral hypersensitivity. *Neuron Glia Biol*. 2007; 2 (4): 271-277

Steers WD, Tuttle JB. Mechanisms of Disease: the role of nerve growth factor in the pathophysiology of bladder disorders. *Nat Clin Pract Urol*. 2006; 3 (2): 101-10

Sugamata M, Ihara T, Uchiide I. Increase of activated mast cells in human endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2005; 53 (3): 120-5

Tu CH, Niddam DM, Chao HT, Liu RS, Hwang RJ, Yeh TC, Hsieh JC. Abnormal cerebral metabolism during menstrual pain in primary dysmenorrheal. *Neuroimage*. 2009; 47 (1): 28-35

Tu FF, Fitzgerald CM, Kuiken T, Farrell T, Harden RN. Comparative measurement of pelvic floor pain sensitivity in chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol*. 2007; 110 (6): 1244-8

Ustinova EE, Gutkin DW, Pezzone MA. Sensitization of pelvic nerve afferents and mast cell infiltration in the urinary bladder following chronic colonic irritation is mediated by neuropeptides. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 292 (1): F123-30

Wang G, Tokushige N, Markham R, Fraser IS. Rich innervation of deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod*. 2009; 24 (4): 827-34



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

Alessandra Graziottin

pag. 05

Infiammazione, dolore e depressione

Alessandra Graziottin

pag. 09

Infiammazione e dolore intestinale

*Vincenzo Stanghellini, Giovanni Barbara, Cesare Cremon,
Rosanna Cogliandro, Marco Marcellini, Lara Bellacosa*

pag. 17

Infiammazione e dolore vescicale

Daniele Grassi

pag. 21

Dolore viscerale: dalla fisiopatologia alla semeiotica

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

pag. 31

Infiammazione e dolore nella vestibolite vulvare: diagnosi e terapia

Filippo Murina

pag. 37

Infiammazione e dolore nell'endometriosi: diagnosi e terapia

*Paolo Vercellini
Alessandra Graziottin*

pag. 41

Infiammazione e depressione: nuove evidenze e implicazioni cliniche

Flavio Mombelli

pag. 51

Mestruazioni, infiammazione e comorbidità associate

Alessandra Graziottin

pag. 53

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

Angelo Cagnacci

pag. 55

Sindrome premestruale e infiammazione

Franca Fruzzetti, Roberta Manca

pag. 59

Il ruolo della contraccezione nella cura del dolore associato alla mestruazione

*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*

pag. 63

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

Marco Gambacciani

pag. 67

Candida recidivante, comorbidità e dolore Fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento

*Alessandra Graziottin
Filippo Murina*

pag. 69

Candida recidivante: diagnosi e terapia

*Filippo Murina
Alessandra Graziottin*

pag. 73