

IL DOLORE OSTEOMUSCOLARE: DIAGNOSI E STRATEGIE TERAPEUTICHE

Andrea Giusti¹, Giuseppina Tramontano¹, Veronica Tomatis², Maddalena Larosa², Giulia Botticella², Dario Camellino², Gerolamo Bianchi²

¹ SSD Malattie Metaboliche Ossee e Prevenzione delle Fratture nell'Anziano, Dipartimento delle Specialità Mediche, ASL3, Genova

² SC Reumatologia, Dipartimento delle Specialità Mediche, ASL3, Genova

La *International Association for the Study of Pain* (IASP) ha definito il dolore come «un'esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole, associata a un danno tissutale reale o potenziale, o descritta come se tale danno ci fosse». Sulla base di questa definizione, estremamente precisa e inclusiva, nella pratica clinica il dolore è «ciò che il paziente dice che esso sia, ed esiste ogni qualvolta egli ne affermi l'esistenza».

Il dolore è **un'esperienza molto comune** nella popolazione generale, con prevalenza e incidenza che aumentano progressivamente con l'età.

Nel complesso, sulla base delle indagini epidemiologiche, la prevalenza del dolore cronico osteomuscolare varia notevolmente in funzione delle casistiche considerate, della definizione adottata e anche dello specialista che ne rileva la presenza, raggiungendo in alcune coorti anche il 85% della popolazione considerata (Bergman et al, 2001; Power et al, 2006). In media, comunque, si può affermare come circa il 20% della popolazione adulta femminile soffre di **dolore cronico osteomuscolare di intensità moderato-severa**, e un quinto di questi soggetti sviluppi anche sintomi di depressione legati alla persistenza del dolore stesso.

Uno studio condotto in Gran Bretagna, pubblicato da Jordan e collaboratori nel 2010, ha stimato la prevalenza di dolore/disturbi osteomuscolari nelle donne in funzione dell'età, dimostrando come a partire dai 45 anni di età la prevalenza del dolore **incrementi in modo esponenziale** passando da una prevalenza di circa 1.900 casi per 10.000 donne/anno (45 anni) a una prevalenza di circa 3.400 casi per 10.000 donne/anno all'età di 75 anni. Le stime sulla popolazione maschile indicavano una prevalenza nettamente minore, con in media 400-800 casi per persone/anno in meno rispetto alle donne (Jordan et al, 2010). Risultati analoghi, in termini di prevalenza di genere, sono stati riportati anche da altri studi, enfatizzando come il dolore muscoloscheletrico con il passare degli anni abbia una maggiore prevalenza/incidenza nelle donne (Parsons et al, 2007).

Loeser e Treede (2008) hanno classificato il dolore in tre categorie principali: acuto, persistente e cronico. Il **dolore acuto** è un dolore "utile", ovvero un sintomo, un segnale d'allarme, che ha la finalità di proteggerci da insulti o pericoli potenzialmente lesivi, che ha sempre un inizio e una fine ed è riferito a un periodo spazio-temporale ben determinato, e che di solito si risolve in meno di 6 settimane. Il **dolore persistente o ricorrente** è più spesso il sintomo di una patologia trattabile, e presenta diversi fattori eziologici. In genere il dolore persistente deve essere considerato il frutto di cicli riposo-nuova lesione, oppure di diagnosi e valutazione inaccurate e incomplete. Talvolta il dolore persisten-

te o ricorrente può avere una “patogenesi mio-fasciale” ed essere correlato a stress, postura, e somatizzazione. Il **dolore cronico** viene definito da una sintomatologia dolorosa che duri da almeno 3 mesi o che permanga oltre il tempo della normale guarigione. Dopo la fase del dolore acuto la sensazione dolorosa che perdura nel tempo (dolore cronico) diventa essa stessa una vera e propria malattia: **dolore come malattia**. Contrariamente al dolore acuto, il dolore cronico non ha funzione biologica, ma è una sofferenza dal punto di vista emotivo, economico e sociale, tanto per il soggetto quanto per gli individui che lo circondano.

Per comprendere meglio la patogenesi del dolore cronico, come evoluzione o cronicizzazione del dolore acuto, ovvero del mancato controllo del dolore acuto, è stato necessario, come suggerito da Arendt-Nielsen et al. (2011), **superare la visione classica del dolore**, di origine sempre periferica e indotto da infiammazione acuta o cronica, alterazioni morfologiche e strutturali, e/o alterazioni chimico-fisiche, e sviluppare **il concetto della “sensitizzazione”**.

La visione classica, infatti, spiega solo in parte la patogenesi del dolore osteomuscolare cronico, in relazione alla discrepanza talvolta rilevata fra “danno tissutale” e intensità del dolore: discrepanza fra intensità e caratteristiche del dolore (descritto dal paziente) e reale alterazione anatomica rilevabile nel sito dove è descritto il dolore (es. artrosi); **discrepanza tra evento che ha prodotto il dolore e la sintomatologia dolorosa**, che appare disproporzionata, come nel caso dell’iperalgia e dell’allodinia (Giusti e Bianchi, 2015).

Come descritto da Cazzola e coll. (2014), la “sensitizzazione” comprende **una serie di alterazioni neuro-fisiologiche** nella percezione, trasmissione e processazione degli stimoli nocicettivi afferenti al sistema nervoso centrale, e **uno stato di permanente ipereccitabilità neuronale** che coinvolge le strutture periferiche e centrali del sistema nocicettivo. Elementi che caratterizzano il dolore cronico sarebbero pertanto la sensibilizzazione periferica dei recettori e la diffusione del dolore, la sommazione temporale del dolore, la modulazione ascendente del sistema nervoso centrale, la sensibilizzazione centrale e l’iperalgia. In questo contesto, correttamente, la IASP ha definito il dolore «un’esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole».

Le caratteristiche del dolore osteomuscolare nei diversi tipi di malattie muscoloscheletriche e reumatologiche cambiano in rapporto con la natura della malattia stessa e del suo meccanismo patogenetico. Si possono riconoscere **cinque categorie di sindromi dolorose osteomuscolari**, suddivise secondo criteri fisiopatologici precisi:

- **infiammatorie** (prevalentemente di origine nocicettiva);
- **meccaniche** (prevalentemente di origine nocicettiva);
- **da compressione nervosa** (prevalentemente di origine non-nocicettiva/neuropatica);
- **simpatico-riflesse** (prevalentemente di origine non-nocicettiva/neuropatica);
- **fibromialgiche** (prevalentemente di origine non-nocicettiva/psicogena).

Al di là tuttavia di questa categorizzazione, sicuramente utile sul piano fisiopatologico, **nell’esperienza clinica è spesso difficile (e talvolta impossibile) correlare una sintomatologia dolorosa cronica a un unico e specifico meccanismo patogenetico**, e ciò ha particolare rilevanza sia sul piano diagnostico sia

sul piano terapeutico. Pertanto, come illustrato nella **Figura 1** (mod. da Arnold et al, 2016), il dolore cronico va inteso come **un evento dinamico**, e non statico categorizzato in meccanismi fisiopatologici blindati.

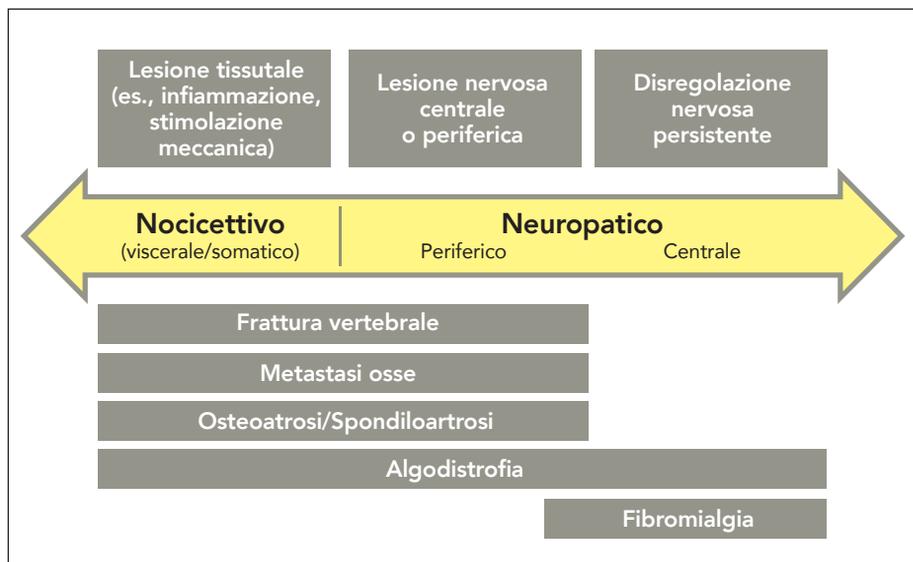


Figura 1

Alla luce della complessa patogenesi del dolore cronico osteomuscolare, è evidente l'importanza che gioca la valutazione clinica, anamnestica e obiettiva, nell'inquadramento diagnostico e nel trattamento del dolore nella donna in postmenopausa. Oltre all'anamnesi fisiologica, patologica remota e prossima, e all'esame obiettivo, che già possono fornire informazioni rilevanti per la definizione delle cause del dolore, grande importanza giova **la valutazione del dolore stesso**. In generale tre aree devono essere investigate: qualitativa, quantitativa e temporale.

La **valutazione qualitativa** ha lo scopo di indagare il tipo di dolore (es. urente, trafittivo, compressivo), i potenziali fattori causali, se presenti (cosa provoca il dolore e cosa calma il dolore, inclusa l'attività motoria, il riposo, i farmaci e la classe di farmaci), e i fattori spaziali (dove nasce il dolore, come si irradia, sintomi associati).

La **valutazione quantitativa** ha lo scopo di misurare l'intensità del dolore attraverso la somministrazione di scale semantiche (aggettivi qualificativi), numeriche (VAS) e/o analogiche (linee, colori, disegni). Le scale analogiche sono di particolare utilità nella valutazione del dolore in soggetti con difficoltà comunicative (es. deterioramento cognitivo), mentre le scale semantiche talvolta possono anche fornire informazioni sullo stato affettivo-emotivo associato al dolore.

La **valutazione temporale**, integrando le informazioni derivanti dalle valutazioni precedenti, dovrebbe investigare la durata del dolore, il momento della giornata in cui insorge, in relazione a quali attività si associa, e dopo quali attività insorge, peggiora o migliora.

Nel complesso, l'insieme degli strumenti valutativi descritti, unitamente all'anamnesi e all'esame obiettivo, dovrebbero permettere di identificare la natura e le cause del dolore osteomuscolare, e/o gli accertamenti radiologici o laboratoristici utili a definire/confermare il sospetto diagnostico. Tralasciando una descrizione dettagliata di tutti gli strumenti diagnostici disponibili, particolarmente quelli di pertinenza più specialistica reumatologica, **una valutazione sierologica di base** dovrebbe comprendere, oltre a esami di routine, anche i principali indici infiammatori (PCR e VES) e i marcatori del metabolismo minerale scheletrico (25-idrossi-vitamina D, calcio, fosforo, paratormone, e fosfatasi alcalina); mentre **la valutazione radiologica** (radiologia tradizionale ed ecografica), indirizzata dalla valutazione clinica e obiettiva, dovrebbe andare a indagare le aree del sistema muscolo-scheletrico in cui si sospettino lesioni o alterazioni specifiche. Va infine sottolineato come esistano specifici *test/manovre* che, eseguiti durante l'esame obiettivo, possono indirizzare verso una diagnosi clinica precisa (come nel caso dei *tender point* nella fibromialgia).

Il trattamento del dolore osteomuscolare nella donna in postmenopausa meriterebbe almeno un paio di capitoli dedicati, anche in considerazione della complessità della natura di questa condizione, che spesso sottende meccanismi fisiopatologici multipli.

Al di là del meccanismo fisiopatologico coinvolto, alcuni principi generali trovano praticamente sempre indicazione:

- mantenere un adeguato livello di **attività motoria** (compatibilmente con le malattie coesistenti) finalizzato a tutelare il sistema muscolo-scheletrico e le articolazioni, e anche a mantenere un appropriato peso corporeo/BMI;
- astenersi dal **fumo** e da un consumo eccessivo di **alcolici**;
- ridurre il **peso corporeo** ove indicato, e sempre con modalità condivise con eventuali specialisti (per prevenire ad esempio la sarcopenia).

Laddove sia indicato dalle Linee Guida Nazionali e Internazionali, è opportuno valutare programmi di attività motoria/riabilitativi mirati, la terapia ormonale sostitutiva (Watt, 2018; North American Menopause Society, 2018) e la supplementazione/terapia con colecalciferolo (Habib et al, 2020). Utili possono essere infine terapie fisiche mirate, quali per esempio i campi elettromagnetici e l'agopuntura.

Anche **l'approccio farmacologico** gioca un ruolo importante nel trattamento e nella gestione a lungo termine del dolore cronico osteomuscolare. Va in questo contesto sottolineato, tuttavia, come la prescrizione di uno o più farmaci analgesici debba essere associata agli interventi non-farmacologici prescritti, e limitata nel tempo quando possibile, anche in considerazione dei potenziali effetti collaterali dei farmaci. In linea di massima, quando possibile, l'obiettivo dovrebbe essere quello di eliminare la causa del dolore, o comunque di investire su terapie farmacologiche croniche di fondo che, oltre ad avere un effetto analgesico di base (es. paracetamolo), **agiscano sulle cause che hanno prodotto il dolore** (es. terapia di fondo con DMARDs nelle artriti infiammatorie, terapia ormonale sostitutiva).

L'approccio deve essere **sequenziale**, come illustrato nella **Figura 2** che propone il modello della Organizzazione Mondiale della Sanità. Ovvero, a seconda dell'intensità, si parte da un approccio farmacologico più o meno aggressivo



Figura 2

e/o complesso, utilizzando farmaci via via più potenti e complessi, ed eventualmente associando più farmaci fino a che non si raggiunge uno stato di assenza di dolore.

La scelta della terapia farmacologica dovrebbe infine basarsi, guidata dalla valutazione clinica e obiettiva, anche sui meccanismi fisiopatologici coinvolti, come illustrato nella **Figura 3** (mod. da Clauw, 2015).

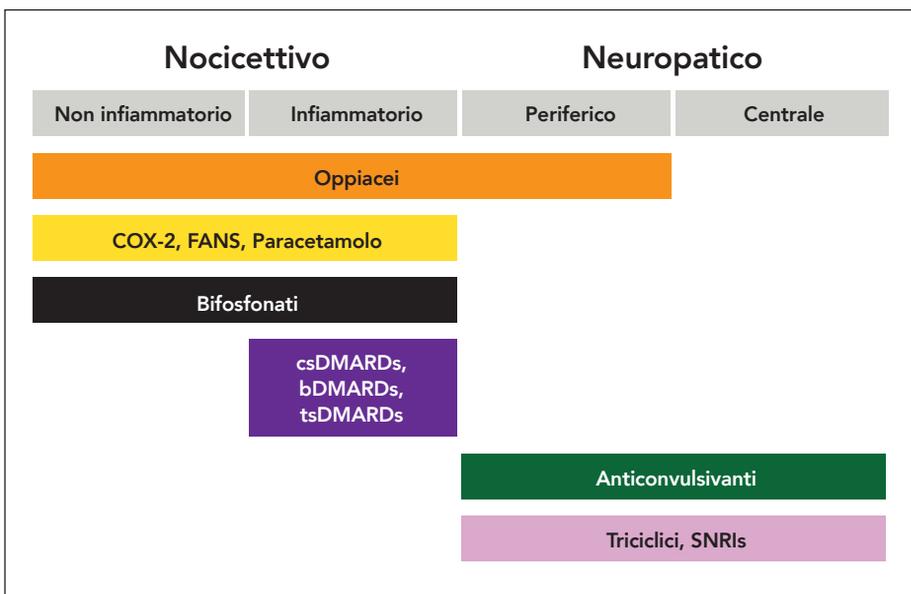


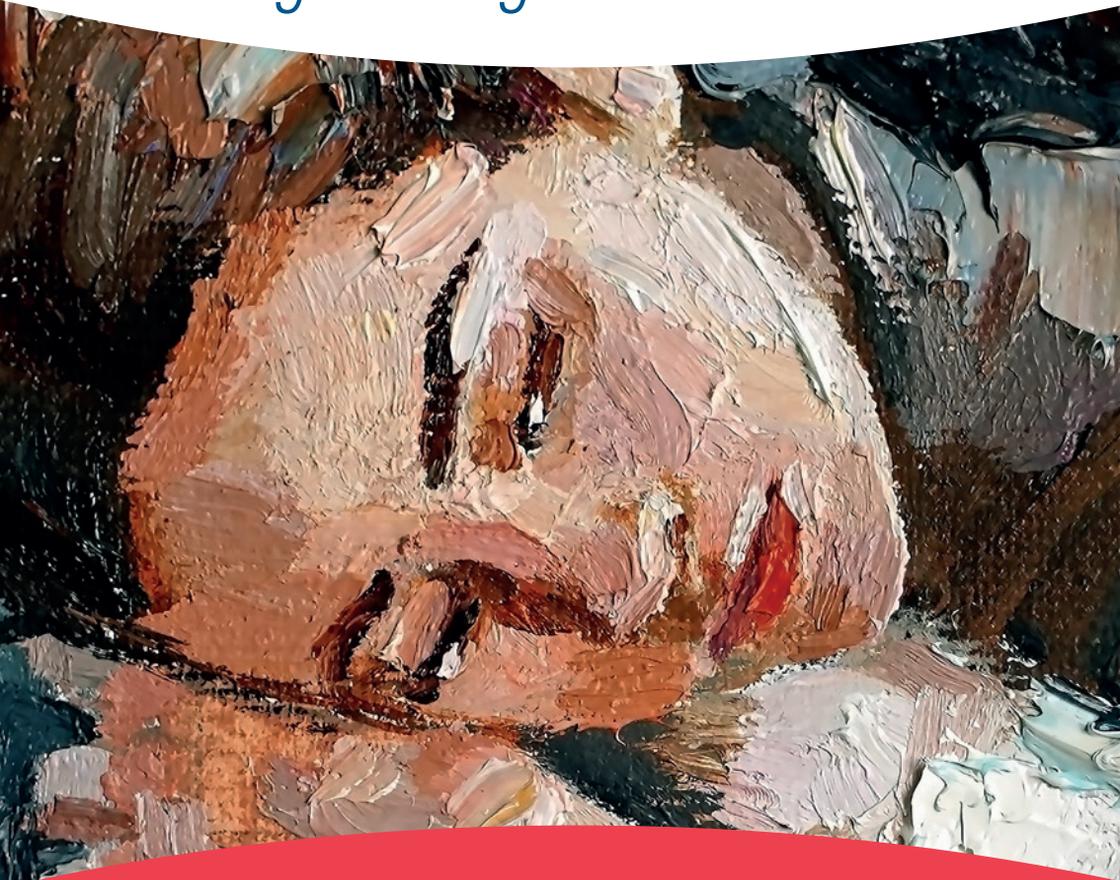
Figura 3

In conclusione, l'inquadramento e il trattamento nel dolore cronico osteomuscolare nella donna in menopausa è estremamente complesso, per la sua natura, e necessita di interventi diagnostici, terapeutici e riabilitativi complessi che richiedono un *team* multidisciplinare specializzato e un servizio dedicato (*Pain Clinic*) alla stregua di altre patologie della donna in postmenopausa.

Bibliografia

- Arendt-Nielsen L, Fernández-de-Las-Peñas C, Graven-Nielsen T. Basic aspects of musculoskeletal pain: from acute to chronic pain. *J Man Manip Ther.* 2011 Nov;19(4):186-93. doi: 10.1179/106698111X13129729551903
- Arnold LM, Choy E, Clauw DJ, Goldenberg DL, Harris RE, Helfenstein M Jr, Jensen TS, Noguchi K, Silverman SL, Ushida T, Wang G. Fibromyalgia and chronic pain syndromes: a White Paper detailing current challenges in the field. *Clin J Pain.* 2016 Sep;32(9):737-46. doi: 10.1097/AJP.0000000000000354
- Bergman S, Herrström P, Högström K, Petersson IF, Svensson B, Jacobsson LT. Chronic musculoskeletal pain, prevalence rates, and sociodemographic associations in a Swedish population study. *J Rheumatol.* 2001 Jun;28(6):1369-77
- Cazzola M, Atzeni F, Boccassini L, Cassisi G, Sarzi-Puttini P. Physiopathology of pain in rheumatology. *Reumatismo.* 2014 Jun 6;66(1):4-13. doi: 10.4081/reumatismo.2014.758
- Clauw DJ. Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism(s). *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015 Feb;29(1):6-19. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.024. Epub 2015 May 23
- Giusti A, Bianchi G. Treatment of complex regional pain syndrome type I with bisphosphonates. *RMD Open.* 2015 Aug 15;1(Suppl 1):e000056. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000056
- Habib AM, Nagi K, Thillaiappan NB, Sukumaran V, Akhtar S. Vitamin D and its potential interplay with pain signaling pathways. *Front Immunol.* 2020 May 28;11:820. doi: 10.3389/fimmu.2020.00820
- Jordan KP, Kadam UT, Hayward R, Porcheret M, Young C, Croft P. Annual consultation prevalence of regional musculoskeletal problems in primary care: an observational study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010 Jul 2;11:144. doi: 10.1186/1471-2474-11-144
- Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain.* 2008 Jul 31;137(3):473-477. doi: 10.1016/j.pain.2008.04.025. Epub 2008 Jun 25
- Parsons S, Breen A, Foster NE, Letley L, Pincus T, Vogel S, Underwood M. Prevalence and comparative troublesomeness by age of musculoskeletal pain in different body locations. *Fam Pract.* 2007 Sep;24(4):308-16. doi: 10.1093/fampra/cmm027. Epub 2007 Jun 29
- Power JD, Perruccio AV, Desmeules M, Lagacé C, Badley EM. Ambulatory physician care for musculoskeletal disorders in Canada. *J Rheumatol.* 2006 Jan;33(1):133-9
- The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2018 Nov;25(11):1362-1387. doi: 10.1097/GME.0000000000001241
- Watt FE. Musculoskeletal pain and menopause. *Post Reprod Health.* 2018 Mar;24(1):34-43. doi: 10.1177/2053369118757537. Epub 2018 Feb 7

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 **Contracezione 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>
Contracezione ormonale e controllo del dolore pelvico nell'adolescente	<i>Pag. 68</i>
Progestinici orali e controllo del dolore: come personalizzare la scelta	<i>Pag. 69</i>
LARC ed endometriosi: ragioni della scelta	<i>Pag. 75</i>
Il dolore pelvico da endometriosi: quando, come e perché interviene il ginecologo chirurgo	<i>Pag. 80</i>
Il dolore genitale oncologico: quando, come e perché interviene il ginecologo oncologo	<i>Pag. 85</i>
Prevenzione del dolore in ostetricia: focus sulla gravidanza	<i>Pag. 89</i>
Prevenzione dei traumi perineali e del dolore correlato nel post parto	<i>Pag. 95</i>

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

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

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