

Mastociti, infiammazione e comorbilità nel dolore sessuale femminile

Il punto di vista dell'urologo

D. Grassi

Centro di Urologia Funzionale, Hesperia Hospital, Modena

Si parla di sindrome da dolore pelvico cronico (CPPS) come di una condizione di dolore pelvico episodico, persistente o ricorrente, 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; ciò deriva da una definizione congiunta dell'International Continence Society (ICS) e della European Association of Urology (EAU). Si definisce "cronico" un dolore che perdura da almeno sei mesi, con andamento costante o intermittente.

La CPPS è caratterizzata da un impatto negativo sulla sfera cognitiva, comportamentale, sessuale, ed emotiva. A livello del midollo spinale esiste un complesso sistema di controllo e modulazione, che svolge una funzione di "filtro" degli stimoli che provengono dall'area pelvica. Il "filtro midollare" (chiamiamolo così) è dotato di una notevole "neuro plasticità", tale da consentirgli di determinare se gli stimoli che transitano attraverso di esso, verranno letti e interpretati dalla corteccia cerebrale come "dolore nocicettivo", oppure come "dolore cronico". Qualora l'area pelvica sia teatro di ripetuti episodi infiammatori, di infezioni ricorrenti, oppure di endometriosi, può accadere che tale infiammazione coinvolga anche le fibre nervose pelviche. In tale condizione, denominata appunto "infiammazione neurogenica" (neurogenic inflammation) vengono interessate/coinvolte due popolazioni di fibre nervose: le "fibre Delta" e le "fibre C". Le prime rappresentano le fibre nervose normalmente "in servizio", mentre le seconde sono, invece, piccole fibre nervose "silenti", normalmente inattive. Le fibre C, se svegliate ed attivate, producono una formidabile scarica di impulsi che dall'area pelvica "bombardano il filtro midollare". Proprio la grande quantità e l'alterata qualità degli impulsi generati dalla infiammazione neurogenica pelvica sono responsabili dell'accensione della "neural axial central sensitisation" a livello del filtro midollare e, quindi, della lettura amplificata e distorta che la corteccia cerebrale farà degli stimoli provenienti dall'area pelvica. Uno stesso stimolo, a seconda di quello che "decide" il filtro midollare, potrà essere trasformato dalla "allodinia" (stimoli di natura sensitiva non dolorosa, che vengono mutati in stimoli dolorosi), dalla "iperalgesia" (lievi stimoli dolorosi che vengono percepiti come dolore di forte intensità), e dalla disestesia (deboli stimoli propriocettivi che generano sensazioni sgradevoli). Uno stesso quantitativo di urina in vescica (150 ml), in condizioni normali, sarà letto dalla corteccia cerebrale come "una normale sensazione di iniziale riempimento vescicale", mentre in presenza di "neural axial central sensitization" sarà letto come "una sgradevole, fastidiosa, dolorosa sensazione vescicale".

Vi sono sempre più evidenze che il ruolo di "grande trasformatore", di "regista" della Infiammazione Neurogenica" sia svolto dal "mastocita", una cellula immunitaria, contenente numerosi mediatori chimici, dotata di una attività straordinaria. I mastociti, presenti in tutti gli organi pelvici (vescica, genitali femminili e maschili, intestino, muscoli, etc.), sono localizzati nei tessuti in stretta connessione anatomica e funzionale con i vasi sanguigni e le terminazioni delle fibre nervose. Dobbiamo immaginare il mastocita come un'autocisterna che trasporta numerosi contenitori (vescicole) ripieni di diversi mediatori chimici, pronti ad essere rilasciati nei tessuti (degranulazione mastocitaria): citochine, ammine vasoattive, enzimi proteolitici, bradichinina, neuropeptidi, NGF – *Nerve Growth Factor*, triptasi, istamina, serotonina. Questi potenti mediatori mastocitari, una volta rilasciati nell'ambiente circostante (tessuti e organi pelvici), innescano a cascata i successivi passaggi dell'infiammazione. In condizioni normali, il mastocita ricopre il delicato ruolo di "promotore/controllore" dell'infiammazione, un'azione di difesa utile all'organismo. Ripetuti episodi infiammatori nell'area pelvica (es. cistiti ricorrenti, endometriosi, etc.), possono rappresentare fattori di "sovrastimolazione" mastocitaria. I mastociti rispondono sia moltiplicando di migliaia di volte il loro numero e la loro concentrazione nei tessuti bersaglio, sia incrementando il processo di degranulazione delle vescicole, con conseguente liberazione di una grande quantità di mediatori mastocitari. A causa di tale sovrastimolazione, il ruolo del mastocita si trasforma, da quello di fondamentale presidio del sistema di difesa, in quello di una "santabarbara in fiamme", in grado di sferrare nell'area pelvica un vero e proprio attacco di "guerra chimica", cioè di infiammazione. Sappiamo come l'infiammazione, coinvolgendo le fibre nervose, divenga infiammazione neurogenica "neurogenic inflammation", e come questa porti, a sua volta, alla "neural axial central sensitization", che rappresenta, di fatto, la condizione da cui nasce la CPPS. Va detto, tra l'altro, come la progressiva attivazione di fibre C, possa creare un meccanismo con tendenza all'auto mantenimento, denominato "fenomeno dello wind up", definizione che si traduce in italiano con "caricare avvolgendo", come avviene, per esempio con la molla di un orologio. La tendenza a formare questo circolo vizioso rende ragione del fatto che la CPPS, con tutto il suo corteo di sintomi, possa sopravvivere a lungo, anche dopo la scomparsa dell'evento/degli eventi infiammatori pelvici che l'hanno generata.

Nella donna succede assai spesso che la presenza e la persistenza di alcuni sintomi urinari porti a fare diagnosi di "cistiti ricorrenti", oppure di "cistite cronica". In presenza di urinocolture negative, e analizzandone bene i sintomi, si deve concludere che la maggior parte di queste "pseudo cistiti" altro non sono che condizioni di CPPS, e, nella fattispecie, di quelle "branche" della CPPS che vanno sotto il nome di "Sindrome del Dolore Vescicale" (Bladder Pain Syndrome – BPS) e di "Cistite Interstiziale" (Interstitial Cystitis – IC).

Per il gruppo "CPPS/BPS/IC" il sesso più colpito è sicuramente quello femminile, con un rapporto femmine/maschi di 10:1, e con una prevalenza nella popolazione generale che potrebbe arrivare addirittura al 20%. Per comprendere quante diverse

connotazioni la CPPS possa assumere, basta guardare l'elenco delle sedici diverse "sindromi dolorose" che vengono descritte in Medicina, e che le linee guida 2008 della EAU incoraggiano, invece, a fare rientrare tutte sotto l'unica denominazione di CPPS. Praticamente ogni organo pelvico femminile e maschile ha la sua brava "sindrome dolorosa", in relazione all'organo che risulta più "sintomatico": vescica, uretra, pene, prostata, scroto, testicolo, epididimo, vagina, vulva, vestibolo vulvare, clitoride, ano, retto, nervo pudendo, perineo, muscoli del pavimento pelvico. Il trattamento della CPPS è "plurimodale".

Riveste grande interesse, in quanto potenziale trattamento causale, l'impiego di PEA (Palmitoiletanolamide), una sostanza endogena, già presente nell'organismo, con funzione regolatrice dell'attività dei mastociti. In caso di aumento del numero e della attività mastocitaria, la produzione endogena di PEA potrebbe divenire insufficiente, da cui il rationale di fornirne un'integrazione dall'esterno. Tale approccio costituirebbe un trattamento "causale", e non solo "sintomatico", in grado, cioè, potenzialmente di agire direttamente sulle cause della CPPS, e non soltanto sui suoi sintomi. Si utilizzano anche farmaci per realizzare una "neuromodulazione farmacologica" che agisca sulla "neural axial central sensitization": antidepressivi triciclici (amitriptilina), antiepilettici (gabapentin/ pregabalin) ed α litici.

La stretta collaborazione tra diversi Specialisti impegnati a trattare patologie di confine tra le rispettive specialità costituisce la base di un'organizzazione multidisciplinare che dovrebbe realizzarsi sempre più spesso. Tale collaborazione ha la finalità di portare anche ad un arricchimento culturale di tutti i soggetti coinvolti, creando le basi per la formazione di figure professionali trans disciplinari che assumano tutte le competenze per divenire *Chronic Pelvic Pain Specialists*.

La semeiotica del dolore e le comorbilità associate	5
Fisiopatologia e semeiologia della dispareunia e del vaginismo <i>A. Graziottin</i>	6
Le dermatosi quale causa di dolore vulvare <i>M. Preti</i>	11
La sfida terapeutica delle candidosi ricorrenti <i>F. Murina</i>	15
L'infezione da HPV: dalla prevenzione all'overtreatment <i>L. Mariani</i>	16
Mastociti, infiammazione e comorbilità nel dolore sessuale femminile	19
Il punto di vista del ginecologo <i>A. Graziottin</i>	20
Il punto di vista dell'urologo <i>D. Grassi</i>	21
Il punto di vista del gastroenterologo <i>V. Stanghellini</i>	23
Aspetti relazionali e sociali del dolore sessuale femminile	25
L'Associazione Italiana Vulvodinia <i>M. Puliatti</i>	26
L'Associazione Italiana Cistite Interstiziale <i>L. Nasta</i>	28
L'Associazione Italiana Endometriosi <i>J. Veit</i>	29
L'Associazione Nazionale Fibromialgia e Stanchezza Cronica <i>R. Romor</i>	30
Implicazioni ostetriche del dolore sessuale femminile	33
Il punto di vista del ginecologo <i>G. Radici</i>	34
Il punto di vista dell'ostetrica <i>M. Esposito</i>	36
Il punto di vista del sessuologo <i>N. Giovannini, A. Graziottin</i>	38
Il punto di vista del fisioterapista <i>A. Bortolami</i>	40
Dolore sessuale femminile: comorbilità, diagnosi e terapia	43
Endometriosi e dispareunia: diagnosi e terapia <i>P. Vercellini</i>	44
Sindrome della vescica dolorosa e dispareunia: diagnosi e terapia <i>M. Cervigni</i>	45
Il dolore vulvare: implicazioni neurologiche e muscolari <i>L. Bertolasi</i>	47
Vulvodinia, dispareunia e contraccezione ormonale	49
Innocente? <i>A. Graziottin</i>	50
Colpevole? <i>F. Murina</i>	51
La vulvodinia: il dilemma del dolore "senza cause apparenti"	53
Eziopatogenesi e semeiologia <i>A. Graziottin, F. Murina</i>	54
Le implicazioni psicosessuologiche <i>M. Puliatti</i>	56
Strategie terapeutiche <i>F. Murina, A. Graziottin</i>	60



Organizzato da:
Associazione Italiana Vulvodinia O.N.L.U.S.
Fondazione Alessandra Graziottin
per la cura del dolore nella donna



Il dolore sessuale femminile e le comorbidità associate

- dai sintomi alla diagnosi e alla terapia -

venerdì **12 marzo 2010**

MILANO - Museo della scienza e della tecnologia Leonardo da Vinci

Con il patrocinio di:

A.G.E.O. Associazione Ginecologi Extra Ospedalieri
A.G.I.CO. Associazione Ginecologi Consultoriali

F.I.O.G. Federazione Italiana di Ostetricia e Ginecologia
S.I.G.O. Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia
S.I.I.V. Società Italiana Interdisciplinare di Vulvologia

Abstract Book