

DOLORE PELVICO CRONICO: SEMEIOTICA E COMORBILITÀ, DIAGNOSI E TERAPIA

Maria Adele Giamberardino

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento
Università "G. D'Annunzio" – Chieti

Introduzione: Il dolore pelvico cronico (DPC) viene definito come un dolore percepito nei quadranti addominali inferiori che perdura da almeno 6 mesi, continuo o intermittente, non esclusivamente associato a mestruazioni, rapporti sessuali, gravidanza o processi neoplastici. La sua prevalenza nella popolazione femminile adulta è del 24% (17% quando si esclude il dolore che si manifesta esclusivamente all'ovulazione) (5,20). Sebbene più frequente negli anni fertili, la sua intensità aumenta drammaticamente in menopausa nel sottogruppo di pazienti che continuano a manifestarlo (8). Si tratta di un dolore di difficile inquadramento, al punto che si calcola che il 5-10% di tutte le laparoscopie e il 20% di tutte le isterectomie fossero, fino ad un decennio fa, determinate da questa condizione (20).

A tutt'oggi il DPC resta ancora poco compreso per quanto attiene i suoi meccanismi fisiopatogenetici ed è quindi oggetto di attiva ricerca. In circa il 30% delle donne affette non è possibile identificare alcuna patologia pelvica organica, e in coloro in cui è possibile, spesso la relazione con il dolore non è chiara. L'ipotesi più accreditata attualmente è che il dolore pelvico cronico sia dovuto ad una combinazione di condizioni algogene pelviche sia viscerali che somatiche muscoloscheletriche e neuropatiche (5,13). L'inquadramento terapeutico del DPC ha per lungo tempo risentito dell'incertezza fisiopatogenetica, risultando insoddisfacente in un'alta percentuale di casi, ma i più recenti sviluppi della ricerca in tale ambito consentono di far intravedere nuove prospettive di cura (2,9). Lo scopo della presentazione è quello di descrivere le caratteristiche semeiologiche delle diverse tipologie di dolore pelvico cronico e le rispettive comorbilità, inquadrandone i cardini della diagnosi ed i principi di trattamento.

Dolore pelvico cronico di origine viscerale: Gli organi interni della cavità pelvica appartengono agli apparati: (a) riproduttivo (ovaie, tube di Falloppio, utero e parte superiore della vagina), (b) digerente (colon sigmoideo, retto, alcune anse dell'intestino tenue), e (c) urinario (parti terminali degli ureteri, vescica urinaria, uretra pelvica)(5).

Le condizioni che più frequentemente si associano a DPC nei tre distretti considerati sono: (a) dismenorrea ed endometriosi; (b) Sindrome del Colon Irritabile [IBS] (c) Cistite Interstiziale [IC](2,4,11,14,18).

Tali condizioni presentano inoltre fra loro un elevato grado di comorbilità; ad esempio oltre il 50% delle donne con IBS hanno anche dismenorrea e circa il 50% delle donne con dismenorrea hanno anche sintomi di IBS (4). Dal 40% al 60% delle pazienti con IBS presentano anche sintomi urinari, molti dei quali compatibili con diagnosi di IC, e fino al 52% delle pazienti con IC presentano anche sintomi di IBS (30% con specifica diagnosi) (21).

Il dolore pelvico cronico di origine viscerale presenta caratteristiche semeiologiche complesse, che includono non soltanto la presenza di dolore spontaneo, ma anche fenomeni di ipersensibilità, sia viscerale che somatica (6,7). *Il dolore spontaneo* è percepito nei quadranti addominali inferiori, talora irradiato all'inguine, alla parte superiore delle cosce ed alla zona sacrale; esso è spesso modulato dalle fluttuazioni estrogeniche durante gli anni fertili, con esacerbazione in fase perimenzstruale. *L'ipersensibilità viscerale*, frequentemente presente a multipli livelli d'organo (vagina, colon, retto, vescica), si rivela clinicamente con reazioni abnormi di dolore a vari stimoli fisiologici: rapporti sessuali, defecazione, distensione vescicale. *L'ipersensibilità somatica* è presente nei tessuti parietali dei quadranti addominali inferiori con abbassamento della soglia del dolore a vari stimoli (es. meccanici, elettrici) soprattutto a livello del muscolo scheletrico e del sottocute, ma talora anche della cute in casi particolarmente severi, fino alla presenza di vera e propria allodinia, con percezione dolorosa anche per semplice sfioramento (6). In molte circostanze sono anche presenti fenomeni di *iperalgia visceroviscerale*, ovvero quadri di reciproca

amplificazione dei sintomi dovuta ad interazioni “crociate” fra organi con innervazione sensitiva parzialmente sovrapponibile, come ad esempio colon e utero. E’ il caso della presenza concomitante nelle stesse pazienti di IBS e dismenorrea, che porta ad una amplificazione dei sintomi dolorosi intestinali e dell’iperalgia riferita dal digerente ad opera del processo algogeno uterino ed una amplificazione del dolore mestruale e dell’iperalgia riferita dall’utero ad opera dell’IBS (7).

La semeiologia del dolore pelvico cronico subisce variazioni in funzione del tempo, con una tendenza ad un ampliamento delle aree pelviche spontaneamente dolenti, spesso un cambiamento della qualità del dolore che assume caratteristiche “simi-neuropatiche” e un aumento dell’ipersensibilità sia viscerale che somatica. Per quanto riguarda quest’ultima, in particolare, si verifica una tendenza a presentare abbassamento della soglia del dolore sia muscolare, che sottocutanea e cutanea, anche in aree lontane da quelle di dolore riferito, ovvero non spontaneamente dolenti. Nel tempo la tendenza del dolore pelvico cronico è quella di produrre infatti un quadro di ipersensibilità generalizzata, espressione di un processo di sensibilizzazione centrale (5).

La *fisiopatologia d dolore pelvico cronico di origine viscerale* comprende diversi meccanismi alla base dei vari fenomeni descritti in questa condizione. Sappiamo attualmente che la causa più frequente di iperalgia viscerale è rappresentata dall’infiammazione dell’organo interno, con significativa attivazione e degranolazione di mastociti (6,9). Ad esempio, nell’IC è documentato un elevato numero di mastociti intravescicali (11), nei pazienti con IBS l’ipersensibilità rettale è associata a significativa presenza ed attivazione di mastociti a livello della mucosa (17) e nell’endometriosi profonda infiltrante è stato dimostrato un aumento della presenza di mastociti attivati e degranolati nelle aree di lesione (1).

L’infiammazione locale determina un processo di sensibilizzazione periferica, con abbassamento della soglia dei nocicettori viscerali e reclutamento di unità precedentemente non responsive agli stimoli dolorosi (nocicettori silenti). Alla sensibilizzazione periferica, che comporta un aumento del barrage afferente sensitivo verso i centri, fa poi seguito un processo di sensibilizzazione centrale, con aumento della attività ed eccitabilità dei neuroni sensitivi nel midollo spinale e nei centri superiori, che amplifica i sintomi e tende a permanere anche quando il primitivo processo periferico che l’ha innestata scompare, diventando un fenomeno indipendente, responsabile della cronicizzazione dei sintomi. La sensibilizzazione di neuroni convergenti viscerosomatici spiega i fenomeni di iperalgia nelle aree di dolore somatico riferito dal viscere in oggetto, mentre la sensibilizzazione di neuroni convergenti visceroviscerali [nel sistema nervoso centrale (SNC) è documentata una ampia convergenza di impulsi sensitivi a partenza da visceri diversi] rende conto con tutta probabilità dei fenomeni di iperalgia-visceroviscerale (7,23). La sensibilizzazione a più livelli segmentali del SNC è la responsabile dell’iperalgia diffusa che si sviluppa nel tempo, dell’ampliamento delle aree di dolore spontaneo e dello shift delle caratteristiche della sensazione dolorosa spontanea verso una tipologia neuropatica (6).

Comorbidità. Il dolore pelvico cronico di origine viscerale coesiste frequentemente con condizioni dolorose extrapelviche caratterizzate anch’esse da ipersensibilità somatica generalizzata, come la cefalea ad alta frequenza di crisi e la sindrome fibromialgica (FS). L’endometriosi, ad esempio, è significativamente più comune nelle emicraniche che nei controlli (16) e l’emicrania è comune nelle donne con dolore pelvico cronico, indipendentemente dalla presenza di endometriosi (10). Oltre il 50% delle donne con dismenorrea, 23%-53% delle quali con IBS e 70% delle quali con IC, lamentano anche una qualche forma di cefalea (11).

Le donne con endometriosi hanno inoltre una frequenza più alta di fibromialgia e le fibromialgiche hanno una probabilità 5 volte maggiore di avere dismenorrea (22). Il 31.6% delle donne con IBS hanno anche FS e circa il 70% delle donne con FS hanno anche IBS (12). Oltre il 70% delle pazienti con IC hanno sintomi compatibili con diagnosi di FS (2). Va inoltre ricordato che è significativa anche la comorbidità fra cefalea ed FS: il 22.2% delle emicraniche hanno anche FS ed il 76% delle pazienti con FS hanno anche cefalea (22).

Questa frequente associazione fra il dolore pelvico cronico di origine viscerale e patologie dolorose extrapelviche caratterizzate da ipersensibilità generalizzata lascia intravedere meccanismi fisiopatogenetici comuni che risiedono fondamentalmente nella sensibilizzazione centrale, più o meno inizialmente favorita dalla sensibilizzazione periferica (6,19).

Dolore pelvico cronico di origine muscolo scheletrica: Alcune forme di dolore pelvico cronico sono sostenute da meccanismi muscolari. Le più frequenti sono le sindromi miofasciali (MPS) per trigger points (TrPs) localizzati in specifici muscoli dell'area pelvi-perineale, come otturatore interno, sfintere ed elevatore dell'ano, coccigeo, ma anche nel retto dell'addome, addominale laterale o medio gluteo. Ricordiamo che una sindrome miofasciale si definisce come il complesso dei sintomi sensitivi, motori e disautonomici causati da trigger points miofasciali, laddove un TrP è un sito di iperirritabilità in un muscolo o nella sua fascia, localizzato all'interno di una banderella indurita e palpabile (taut band), che quando compresso è localmente dolorabile e, se sufficientemente ipersensibile, dà origine a dolore, dolorabilità e fenomeni disautonomici in un'area distante, detta bersaglio (target), che è specifica e caratteristica per ogni singolo muscolo (15).

La formazione di un TrP è prevalentemente determinata da eventi traumatici o, più spesso, microtraumatici a livello muscolare. Tutte le situazioni che promuovono tali eventi rappresentano pertanto fattori di rischio per lo sviluppo di una sindrome miofasciale: ad esempio posture scorrette o attività che comportano impegno ripetitivo degli stessi gruppi muscolari. Il TrP è sede di contrattura muscolare locale e sensibilizzazione tissutale, con significativo rilascio di mediatori dell'infiammazione in situ, proporzionale al grado di iperattività del trigger stesso.

La diagnosi di MPS è strettamente clinico-emeiologica, con individuazione della banda palpabile tramite palpazione muscolare pincer (se il muscolo è aggredibile da due direzioni) o snapping (se il muscolo è aggredibile da una sola direzione), ed individuazione del/dei trigger/s tramite pressione digitale su vari punti della banda: tale manovra deve evocare non solo dolore locale, ma anche a distanza, riproducendo la sintomatologia spontaneamente lamentata dal paziente (15).

Dolore pelvico cronico di origine neuropatica: Esistono anche forme di dolore pelvico cronico ad origine primitivamente neuropatica. Traumi chirurgici (es. laparotomia esplorativa o laparoscopia) ma anche traumi non chirurgici, incidenti automobilistici, esercizio fisico, possono stirare o danneggiare il nervo ilioinguinale, ilioipogastrico o genitofemorale. Può risultrarne una neuropatia dopo intervalli di tempo variabili (giorni, settimane o persino mesi), con dolore bruciante o lancinante, anche di elevatissima intensità nei quadranti addominali inferiori più o meno irradiato alla parte superiore delle cosce e dei genitali, che tende a cronicizzarsi nel tempo (3). Anche nel dolore di tipo neuropatico, come in quello viscerale infiammatorio, è stata documentata una esuberanza dell'attività mastocitaria (24).

Inquadramento terapeutico: La terapia del dolore pelvico cronico comprende essenzialmente 2 presidi: terapia di tutte le singole condizioni individuabili, siano esse ginecologiche, urologiche, gastroenterologiche, neuropatiche o muscolari, e terapia del sintomo dolore in quanto tale (5).

La dismenorrea, sia primaria che secondaria ad endometriosi, potrà essere trattata con FANS (idealmente iniziati 48 ore prima dell'inizio del flusso) e supplementazione con vitamine e sali minerali (es. magnesio) oppure terapia ormonale se l'approccio precedente non risulta efficace. L'endometriosi non controllata dal trattamento medico potrà richiedere un approccio chirurgico, come il trattamento laser delle lesioni durante laparoscopia. L'IBS comporterà un trattamento tipicamente multimodale comprendente una dieta appropriata, eventuali presidi farmacologici (spasmolitici o lassativi, agenti serotoninergici, antidepressivi triciclici), e supporto psicologico (es. terapia cognitivo-comportamentale). La IC richiederà anch'essa un controllo dietetico adeguato (eliminazione di fattori irritanti come caffè, cioccolata, alcool), una terapia farmacologia generale (antidepressivi triciclici) e locale (istillazioni intravesicali es di acido ialuronico) ed un adeguato sostegno psicologico (2,4,14,18).

La terapia delle forme nettamente neuropatiche si avvarrà prevalentemente dell'uso di antiepilettici, mentre per le sindromi miofasciali bisognerà procedere all'estinzione locale del trigger point [con tecniche come lo stretch and spray, il massaggio-compressione ischemica o l'infiltrazione di

anestetico] combinata alla individuazione e rimozione dei fattori di rischio per lo sviluppo di TrPs (15).

Il trattamento delle singole condizioni va sempre tentato in prima istanza, in quanto è fondamentale rimuovere quanti più possibili fattori algogeni di sommazione che possono contribuire allo stato di sensibilizzazione centrale ed al dolore pelvico cronico. Tutti questi presidi possono però non essere sufficienti a controllare la sintomatologia ed in tal caso è indicata una terapia antalgica sintomatica che inizialmente può anche essere affidata all'uso di FANS per periodi protratti ma che deve necessariamente in fasi più avanzate comportare l'utilizzo di analgesici maggiori e/o antiepilettici in grado agire sui meccanismi centrali (5). Nuove prospettive terapeutiche sono state aperte dall'utilizzo di composti come il cannabimimetico endogeno, analogo dell'anandamide, N-palmitoil-etanolamina (PEA), in grado di agire sia alla periferia che ai centri. A livello dei tessuti periferici sede dei processi infiammatori, la PEA sotto-regola l'attività mastocitaria ed a livello centrale agisce sulla reattività della microglia - modulando, direttamente o indirettamente, il recettore dei cannabinoidi CB2 - e sulla reattività neuronale, inducendo una minore attivazione dei neuroni ad ampio range dinamico (WDR) con conseguente normalizzazione della facilitazione centrale (3,9,24).

Tale composto ha pertanto un forte razionale per l'impiego nella maggior parte delle forme di dolore pelvico cronico che sono state descritte.

Bibliografia

1. Anaf V, Chapron C, El Nakadi I, et al. Pain, mast cells, and nerves in peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2006;86:1336-43.
2. Butrick CW. Patients with chronic pelvic pain: endometriosis or interstitial cystitis/painful bladder syndrome? *JSL* 2007;11:182-9.
3. Calabrò RS, Gervasi G, Marino S, et al. Misdiagnosed chronic pelvic pain: pudendal neuralgia responding to a novel use of palmitoylethanolamide. *Pain Med* 2010; 11:781-4.
4. Choung RS, Herrick LM, Locke GR 3rd, et al. Irritable bowel syndrome and chronic pelvic pain: a population-based study. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:696-701.
5. Giamberardino MA. Women and visceral pain: are the reproductive organs the main protagonists? Mini-review at the occasion of the "European Week Against Pain in Women 2007". *Eur J Pain* 2008;12:257-60.
6. Giamberardino MA, Cervero F. The neural basis of referred visceral pain. In: PJ Parischa, WD Willis and GF Gebhart (Eds), *Chronic abdominal and visceral pain: theory and practice*, Informa Healthcare, New York, London, 2007, pp 177-192.
7. Giamberardino MA, Costantini R, Affaitati G, et al. Viscero-visceral hyperalgesia: characterization in different clinical models. *Pain* 2010; 151:307-22.
8. Graziottin A. Perception of chronic pelvic pain in women: predictors and clinical implications. *Urologia* 2008;75:67-72.
Indraccolo U, Barbieri F. Effect of palmitoylethanolamide-polydatin combination on chronic pelvic pain associated with endometriosis: preliminary observations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 150:76-9
9. Karp BI, Sinaii N, Nieman LK, et al. Migraine in women with chronic pelvic pain with and without endometriosis. *Fertil Steril* 2011; 95:895-9.
10. Kelada E, Jones A. Interstitial cystitis. *Arch Gynecol Obstet*. 2007; 275:223-9.
11. Kurland JE, Coyle WJ, Winkler A, et al. Prevalence of irritable bowel syndrome and depression in fibromyalgia. *Dig Dis Sci* 2006;51:454-60.
12. Labat JJ, Robert R, Delavierre D, et al. Anatomy and physiology of chronic pelvic and perineal pain. *Prog Urol* 2010; 20:843-52.
13. Mathew P, Bhatia SJ. Pathogenesis and management of irritable bowel syndrome. *Trop Gastroenterol* 2009; 30:19-25.

14. Mense S, Simons DG & Russell IJ. *Muscle Pain. Understanding its nature, diagnosis, and treatment*, 385 pp. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
15. Nyholt DR, Gillespie NG, Merikangas KR, et al. Common genetic influences underlie comorbidity of migraine and endometriosis. *Genet Epidemiol* 2009; 33:105-13.
16. Park JH, Rhee PL, Kim HS, et al. Mucosal mast cell counts correlate with visceral hypersensitivity in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21:71-8.
17. Proctor M, Farquhar C. Diagnosis and management of dysmenorrhoea. *BMJ* 2006; 332:1134-8.
18. Russell IJ, Larson AA. Neurophysiopathogenesis of fibromyalgia syndrome: a unified hypothesis. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35:421-35.
19. Sibert L, Rigaud J, Delavierre D, et al. Chronic pelvic pain: epidemiology and economic impact, *Prog Urol* 2010; 12:872-85.
20. Ustinova EE, Fraser MO, Pezzone MA. Cross-talk and sensitization of bladder afferent nerves. *Neurourol Urodyn* 2010; 29:77-81.
21. Weir PT, Harlan GA, Nkoy FL, et al. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. *J Clin Rheumatol* 2006;12:124-8.
22. Winnard KP, Dmitrieva N, Berkley KJ. Cross-organ interactions between reproductive, gastrointestinal, and urinary tracts: modulation by estrous stage and involvement of the hypogastric nerve. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 291:1592-601.
23. Zuo Y, Perkins NM, Tracey DJ, et al. Inflammation and hyperalgesia induced by nerve injury in the rat: a key role of mast cells. *Pain* 2003;105:467-79.