

Il trattamento del dolore pelvico cronico

Giovanni Grandi¹, Giovanni D'Ippolito¹, Angelo Territo^{1,2},
Giuseppe Basile², Fabio Facchinetti¹

¹DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE MATERNO-INFANTILI E DELL'ADULTO, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MODENA E REGGIO EMILIA, AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA POLICLINICO DI MODENA

²UNIVERSITÀ AUTONOMA DI BARCELONA, FUNDACIÓ PUIGVERT, BARCELONA (SPAGNA)

ABSTRACT

{ITA} Il dolore pelvico cronico (CPP) è un dolore ricorrente o costante all'addome inferiore che dura da almeno 6 mesi. Possibili cause vanno dalla sindrome del colon irritabile (50-80% dei casi), a disturbi urologici (tra cui cistite interstiziale, 5-10% dei casi), all'endometriosi e aderenze pelviche (circa 5% dei casi). In circa la metà dei casi ci si può trovare davanti a cause concomitanti. Si deve quindi sempre partire da una corretta diagnosi delle diverse componenti di CPP presenti in quella specifica paziente. Bisogna poi focalizzarsi alla comprensione di quali meccanismi si sono alterati, se solo periferici o anche centrali, per capire se quella specifica paziente possa beneficiare anche da un trattamento psicologico/psicoattivo. Il trattamento del CPP spiegato in questa review narrativa deve essere sempre multidisciplinare, può essere o comportamentale/medico o chirurgico o combinato e non si deve focalizzare irrimediabilmente sulla rimozione chirurgica della presunta causa di CPP, soprattutto in patologie complesse quali l'endometriosi.

{ENG} Chronic Pelvic Pain (CPP) is a recurrent or constant pain in the lower abdomen that lasts for at least 6 months. Possible causes range from irritable bowel syndrome (50-80% of cases), to urological disorders (including interstitial cystitis, 5-10% of cases), to endometriosis and pelvic adherence (about 5% of cases). In about half of the cases concomitant multiple causes are found. Therefore, it is always necessary to start with a proper diagnosis of the various CPP components present in the specific subject. Then it is important to focus on understanding which mechanisms have been altered, if only peripheral or even central, to understand whether the specific subject can also benefit from psychological/psychoactive treatments. The treatment of the CPP explained in this narrative review must always be multidisciplinary, be either behavioral/medical or surgical or combined and it should not irreparably focus on the surgical removal of the presumed CPP cause, especially in complex diseases such as endometriosis.

DEFINIZIONE DI DOLORE PELVICO CRONICO (CPP)

Il dolore in generale è "un'esperienza sensoriale ed emotiva sgradevole associata ad un danno reale o potenziale dei tessuti, o descritta dal soggetto in tali termini" [1]. La definizione più usata di dolore pelvico cronico (CPP) considera la localizzazione e la durata del dolore: il dolore pelvico cronico è un dolore ricorrente o costante all'addome inferiore che dura da almeno 6 mesi [2].

La mancanza di una definizione coerente di CPP rende le stime della sua reale prevalenza difficili. Uno studio condotto negli US riporta una prevalenza del problema attorno al 15% delle donne fra i 18 ed i 50 anni in un periodo di 3 mesi [4]. Circa il 10% di tutta l'attività ambulatoriale ginecologica, il 20% di tutte le isterectomie per patologia benigna ed il 40% di tutte le laparoscopie eseguite ogni anno negli US sono dovute a CPP [5]. Il dolore pelvico può essere ciclico o non ciclico, spontaneo o indotto, prevedibile o imprevedibile [6]. Il prototipo di dolore pelvico ciclico, spontaneo e completamente prevedibile è la dismenorrea. Si verifica durante ogni ciclo mestruale, in un preciso momento, più o meno tutte le volte allo stesso modo. Le donne di solito possono far fronte a questo tipo di dolore, senza notevole impatto sulla loro qualità di vita e l'umore [6]. La dispareunia profonda è un dolore non ciclico, è indotta dal

rapporto e per questo prevedibile. Il rapporto di causa-effetto con i rapporti sessuali la rende in qualche modo evitabile. Essa può avere un impatto sulla qualità della vita delle donne, influenzando sia i domini fisici e mentali, ma il suo ruolo è apparentemente oscurato dal dolore pelvico intermestruale, il vero e proprio CPP, che è ad esso spesso associato. CPP è un dolore spontaneo, non sempre ciclico, non prevenibile e imprevedibile. L'incapacità di controllare e prevedere la sua presenza probabilmente rende il CPP il più debilitante tipo di dolore pelvico cronico e quello maggiormente associato con una scarsa qualità della vita e del tono dell'umore [6].

L'associazione del CPP con i disturbi psicologici può essere interpretato in modo bidirezionale, vale a dire la depressione può favorire la percezione del dolore o il dolore deprimere l'umore [7]. Studi interventistici su entrambi i lati saranno necessari per chiarire la questione, ma è probabile che il trattamento medico dell'umore depresso può contribuire a migliorare la qualità della vita delle donne con CPP [8, 9].

Il CPP può derivare da qualsiasi organo/struttura del basso addome o da muscoli/legamenti relativi al bacino, comprese le pareti pelviche e non di rado la causa del dolore è multifattoriale: esso quindi è terra comune e di confine fra diversi specialisti. Di seguito riportiamo alcune stime della prevalenza di vari cause responsabili di CPP:

- » disturbi di dismotilità intestinale (tra cui la sindrome del colon irritabile) (50-80%)
- » disturbi urologici (tra cui cistite interstiziale) (5-10%)
- » endometriosi e aderenze pelviche (<5%)
- » multiple diagnosi (30-50%)
- » nessuna diagnosi identificabile (<5%)

Tratteremo in modo separato le cause più frequenti di CPP ed i loro possibili trattamenti.

SINDROME DEL COLON IRRITABILE

La sindrome del colon irritabile (IBS) è la diagnosi più comune in donne con CPP. La più recente modifica dei criteri di Roma per la diagnosi di IBS la definisce come: dolore addominale o disagio ricorrente almeno 3 giorni al mese negli ultimi 3 mesi, associato a due dei seguenti elementi: miglioramento con la defecazione, insorgenza associata al cambiamento nella frequenza delle defecazioni o ad un cambiamento di forma delle feci.

Diagnosi ed eziologia dell'IBS

La IBS è una diagnosi clinica. Una storia completa dei sintomi gastrointestinali e le caratteristiche delle feci devono essere attentamente valutati. L'esame obiettivo è di solito normale, ad eccezione di una "morbidezza" ano-rettale all'esplorazione. Allo stesso modo, gli esami di laboratorio e l'imaging, anche se non sempre necessari, dovrebbero essere normali.

Ci sono alcuni segni e sintomi che meritano valutazione approfondita da uno specialista gastroenterologo e questi sono: anemia inspiegata, feci sottili, sanguinamento rettale o sangue nelle feci, perdita di peso inspiegabile, anoressia o senso di sazietà precoce, diarrea acquosa persistente con volumi di feci > 200 mL al giorno o sanguinolenta, nausea e vomito persistenti, febbre e concomitanza di altri sintomi non gastrointestinali. Se questi sono tutti negativi, la colonscopia di routine non è indicata. Il più grande studio prospettico controllato per quanto riguarda la resa della colonscopia nei pazienti con IBS non ha mostrato alcuna differenza in presenza di polipi, tumori, angiodisplasia, diverticolosi, cause di emorragia e ragadi anali rispetto ai pazienti di controllo [10].

L'eziologia della IBS è multifattoriale. Essa è considerata come un disturbo funzionale, il che implica che non ci siano spiegazioni strutturali o anatomiche. Diversi autori hanno proposto meccanismi fisiopatologici che includono l'ipersensibilità viscerale che porta a dolore sproporzionato intestinale per eccessiva distensione, disregolazione della motilità gastrointestinale, correlato ad una disfunzione endocrina dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, sotto forma di risposta allo stress.

Trattamento dell'IBS

Ci sono varie opzioni per la gestione medica dell'IBS a seconda del sintomo primario. Il primo trattamento per il dolore addominale ed il gonfiore possono essere aggiustamenti dietetici di carboidrati e grassi. Agenti antispastici come ad esempio la diciclomina e iosciamina possono portare ad un miglioramento di questi sintomi, ma possono non essere tollerati a lungo termine a causa di effetti indesiderati anticolinergici. Fibre e lassativi sono regolarmente prescritti per la costipazione cronica: tuttavia, i dati sulla loro efficacia nel contesto di IBS è limitato in quanto possono aggravare altri sintomi di IBS,

come crampi e flatulenza. Il tegaserod, un agonista del recettore 5-idrossitriptamina 4 (HT4), ha dimostrato efficacia nel migliorare i sintomi relativi alla costipazione predominante da IBS [11]. Questo farmaco però è stato associato ad un aumento degli eventi cardiovascolari. La loperamide è la prima linea di trattamento della diarrea legata all'IBS.

Alosetron, un antagonista 5-HT₃ è anche utile come antidiarroico. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) hanno dimostrato di migliorare la qualità della vita dei pazienti con IBS e di fornire un beneficio globale. La loro utilità in questo contesto può essere secondaria ad un disturbo di somatizzazione sottostante, una caratteristica che è stato attribuito ad entrambi i pazienti affetti da IBS e CPP [12].

CISTITE INTERSTIZIALE

Diagnosi ed eziopatogenesi

Sopportuno riferirsi alla Cistite Interstiziale (CI) con il termine di "Bladder Pain Syndrome (BPS)" ovvero "Sindrome della Vescica Dolorosa" caratterizzata da dolore sovra-pubico relazionato al riempimento vescicale ed associato a pollachiuria e nicturia, in assenza d'infezioni urinarie o altre patologie organiche e/o funzionali note [13]. La CI/BPS può colpire donne, uomini e persino soggetti in età pediatrica, senza una prevalenza di razza; generalmente interessa le donne (rapporto uomo/donna = 10/1) in età compresa tra i 30 - 50 anni. Ad oggi, non è stata identificato un fattore eziopatogenetico preciso per questa condizione. Secondo le teorie più accreditate, l'infiammazione cronica sarebbe generata e perpetuata dall'attivazione di mastociti, secondo un meccanismo di tipo auto-immunitario. La patogenesi include, altresì, un difetto dei glicosaminoglicani (GAG) uroteliali, l'ipossia tissutale, neuropatie centrali e periferiche con iperattività delle fibre C del dolore (con diffusione al pavimento pelvico), allergia o ipersensibilità del soggetto, infezioni occulte. Inoltre, esiste una familiarità / predisposizione genetica all'insorgenza della malattia [14-16]. Recentemente, è stata anche effettuata la prima caratterizzazione di anomalie della sostanza bianca cerebrale in donne affette da IC/BPS [17].

La cistite interstiziale determina modificazioni strutturali a livello della parete vescicale che possono determinare un progressivo deterioramento della funzionalità vescicale fino alla completa disfunzione. Tipicamente, l'andamento della patologia è a poussé, alternando fasi di acuzie e di remissione spontanea. La IC/BPS si associa spesso ad altre patologie infiammatorie croniche autoimmuni quali la fibromialgia, la sindrome dell'intestino irritabile, il morbo di Crohn, l'endometriosi, la sindrome di Sjogren ed il Lupus eritematoso sistemico.

Diagnosi

A causa della mancanza di test specifici, l'orientamento diagnostico di IC/BPS si basa sui dati clinici:

- » dolore e/o tensione e/o sensazione di bruciore in regione sovra-pubica che si può irradiare alla vagina o al retto;
- » sensazione di replezione vescicale associata a urgenza e/o aumento della frequenza minzionale diurna e notturna, con durata di almeno 6 mesi (6 settimane

secondo la Society for Urodynamics and Female Urology) [13];

- » esclusione di qualsiasi causa organica e/o funzionale responsabile dei disturbi (diagnosi di esclusione).

Al fine di escludere cause organiche e/o funzionali, gli esami laboratoristici e strumentali includono: esame urine, urino coltura, tampone uretrale, BK urinario (in caso di piuria sterile), citologia urinaria, PSA, ecografia addomino-pelvica. L'esame uro-dinamico può identificare un'elevata pressione di chiusura uretrale, uno svuotamento vescicale ostruito per scarso rilassamento sfinterico ed una ipocontrattilità vescicale per inibizione indotta dal mancato rilassamento perineale. Ancorché non specifico, la diagnosi può essere supportata dal test della permeabilità al potassio al fine di valutare la permeabilità della mucosa vescicale.

Recentemente, è stato riportato il ruolo della RMN nella diagnosi di IC/BPS. Le alterazioni della permeabilità dell'urotelio vescicale sono state valutate con somministrazione intra-vescicale del mezzo di contrasto Gd-DTPA, suggerendo che la captazione del m.d.c. possa fornire una misura quantificabile della permeabilità vescicale, utile nella sia sul piano diagnostico che nel monitoraggio della terapia [18].

La diagnosi può essere sostenuta da una cistoscopia (con o senza idro-distensione) e biopsia della mucosa vescicale (al fine di escludere lesioni neoplastiche). I reperti macroscopici riscontrati alla cistoscopia possono essere:

- » glomerulazioni, emorragie petecchiali millimetriche, visualizzate solo dopo distensione della vescica che, tuttavia, non sono né specifiche e né diagnostiche. Vanno distinte in: grado 1 se piccole, grado 2 se estese (ecchimosi) e grado 3 se diffuse a tutta la mucosa vescicale.
- » lesioni di Hunner, aree arrossate con piccoli vasi a raggiera, disepitelizzate e con tessuto cicatriziale nel centro (Figura 1).

Attualmente, si distinguono due tipi fondamentali di CI, considerate come entità patologiche distinte anche in considerazione delle diverse risposte terapeutiche: CI classica con lesione di Hunner 3C e CI senza lesione.

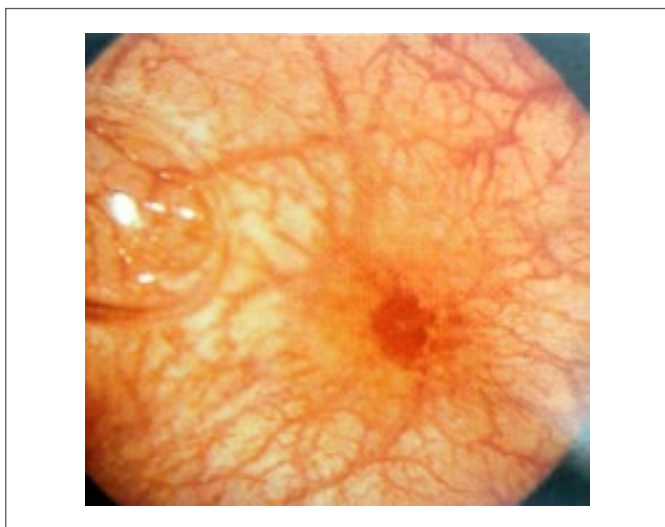


Fig 1. Visione cistoscopica di lesione semplice di Hunner in cistite interstiziale.

La presenza della "lesione di Hunner" prevede la sua resezione endoscopica o folgorazione con laser. Nei casi in cui tale lesione non venga riscontrata, va pianificata una gestione terapeutica personalizzata.

Trattamento della CI

Il cambiamento dello stile di vita riveste un ruolo determinante nell'attenuazione dei sintomi, in particolare la dieta (evitare assolutamente fumo, caffeina, teina, alcolici, spezie) e la riduzione dello stress psico-fisico. Il trattamento sintomatologico orale è molto variegato e può includere la somministrazione di uno o più delle seguenti categorie di farmaci: antidepressivi, anti-infiammatori, antispastici, anticolinergici, anticonvulsivi, antagonisti dei recettori dell'istamina, immunosoppressori, analgesici, pentosano polisolfato sodio (PPS), prostaglandine. Altri trattamenti utilizzati per il miglioramento dei sintomi sono la riabilitazione pelvico-perineale, l'agopuntura e la riabilitazione manuale o attraverso stimolazioni elettriche mirate a togliere la spasticità muscolare. La ginnastica vescicale «stretching» determina una progressiva e forzata distensione della vescica al fine di riabituare a trattenere normali quantità di urina riducendo la frequenza minzionale. La cistoscopia con idro-distensione vescicale in sedazione o anestesia loco-regionale ha l'obiettivo di interrompere la trasmissione del dolore attraverso lo stretching delle fibre nervose. L'instillazione endo-vescicale di acido ialuronico e condroitin-solfato, ripristinando temporaneamente lo strato di GAG, migliora i sintomi dolorosi e la qualità della vita [18]. La tossina botulinica A ha dimostrato un miglioramento significativo della sintomatologia, interferendo con la trasmissione nervosa nocicettiva. Recentemente, è stato anche valutato il possibile impiego di anticorpi monoclonali considerata la possibile eziologia autoimmune [19]. Infine, in casi selezionati, laddove le altre terapie non abbiano sortito alcun beneficio, è possibile ricorrere a procedure chirurgiche quali l'entero-cistoplastica di ampliamento e la cistectomia con derivazione urinaria. La flow-chart per il trattamento della CI è schematizzato in Figura 2.

ENDOMETRIOSI E SINDROME ADERENZIALE

L'endometriosi è una patologia cronica dell'età riproduttiva che colpisce in particolare le ovaie, ma può dare localizzazioni a livello intestinale, vescicale, ureterale, dei legamenti uterini (legamenti uterosacrali) ma anche extra-pelviche. È dovuta alla crescita ectopico di tessuto endometriale, sia ghiandole che stroma, che crea una reazione infiammatoria cronica, da cui può scaturire dolore ed infertilità.

Meccanismi periferici e centrali del CPP dell'endometriosi: cosa trattare?

I tipi di dolore di cui soffre la donna con endometriosi hanno connotazioni molto varie e variabili con lo stadio della malattia (revisionata dall'American Fertility Society) e da soggetto a soggetto [20]. Due donne allo stesso stadio di malattia possono presentare sintomatologie dolorose molto differenti, dipendenti non solo dalle dimensioni delle lesioni presenti ma anche da come queste interagiscono con le fibre nervose sensitive, il sistema nervoso autonomo ed il sistema nervoso centrale della donna (midollo spinale, cervello). Il dolore nell'endometriosi può essere nocicettivo (dovuto al quadro infiammatorio cro-

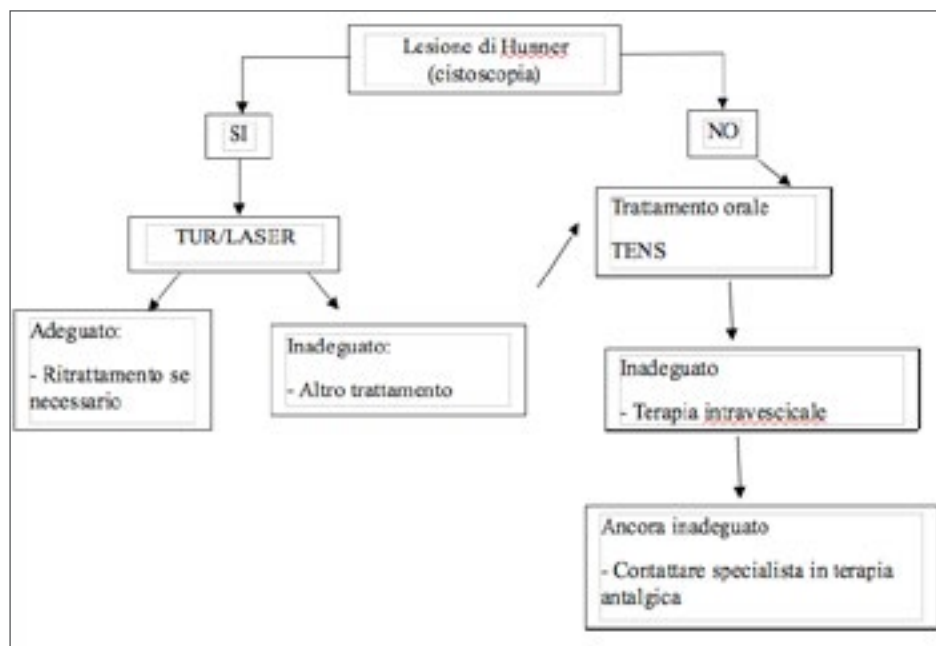


Fig 2. Trattamento della cistite interstiziale. TUR: Resezione Trans Uretrale. TENS: Stimolazione Elettrica Nervosa Transcutanea

nico periferico che la malattia dà), neuropatico (da alterazioni specifiche del sistema nervoso) o da una combinazione di questi; inoltre, fattori psicologici, lo stress fisico e lo stato ormonale sono noti per influenzare la percezione del dolore della paziente (Tabella 1) [21].

I meccanismi periferici del dolore associato all'endometriosi sono numerosi e contemplano l'interazione tra lesioni endometriose, il sistema immunitario e le fibre del sistema nervoso periferico. Numerose citochine infiammatorie, fattori di crescita e diverse chemochine, secrete dalle cellule immunitarie, possono direttamente sensibilizzare i nervi periferici ed evocare cicli di feedback complessi, che amplificano l'infiammazione locale e la generazione del dolore [21].

Inoltre, nelle lesioni endometriose si formano nuove fibre nervose per un fenomeno detto di neuroangiogenesi, grazie all'iperproduzione e all'azione di fattori di crescita come il nerve growth factor (NGF).

Contemporaneamente le lesioni endometriose tendono a denervarsi dal sistema nervoso autonomo, il sistema simpatico, come avviene anche in altre malattie infiammatorie croniche [22]: questo fatto aiuta nel mancato controllo dell'aberrante risposta infiammatoria nelle lesioni.

È interessante notare come gli estrogeni, che svolgono un ruolo chiave nella patogenesi dell'endometriosi, possano anche direttamente o indirettamente influenzare la crescita dei nervi periferici sia sensitivi che del sistema nervoso autonomo: essi possono aumentare la produzione di NGF e di altri fattori di stimolazione della neuroangiogenesi [23]. Inoltre in queste pazienti si instaura una sensibilizzazione del dolore fra diversi organi della pelvi quali l'intestino, l'apparato urinario e gli altri organi ginecologici [24]. Questo meccanismo può essere spiegato dal fatto che terminazioni sensoriali di un singolo neurone innervano due diversi tessuti. In queste pazienti la localizzazione specifica del dolore diventa difficoltosa e tutti i dolori addominali vengono accomunati in un dolore pelvico cronico di incerta origine.

Il dolore in queste pazienti tenderebbe anche a modificare anche la struttura e la funzionamento del sistema nervoso cen-

trale e conducendo alla cosiddetta "sensibilizzazione centrale", per cui la paziente diventa più sensibile agli stimoli periferici [25]. La sensibilizzazione centrale può ad un certo punto diventare indipendente da stimoli periferici con meccanismi simili a quelle alla base della generazione della memoria [26] e per questo motivo il suo sviluppo può portare alla generazione di dolore senza una vera noxa nociva periferica.

Negli ultimi anni le tecniche di neuroimaging, quali la risonanza magnetica funzionale (fMRI) e tomografia ad emissione di positroni (PET), sono state utilizzate per identificare le vie attraverso le quali il dolore acuto viene elaborato, per comprendere i meccanismi attraverso i quali stimoli nocivi si amplificano in soggetti con dolore cronico [27].

Alcuni studi hanno dimostrato in caso dello stesso dolore una maggiore attivazione di particolari regioni della corteccia cerebrale, con un aumento volumetrico dei neuroni coinvolti nella sua percezione. È stato dimostrato che le donne con CPP (anche se non associato endometriosi) presentavano attivazioni di diverse volumetrie neuronali in aree specifiche del cervello [28], insula, putamen, eccetera) rispetto alle donne senza dolore. Queste donne presentavano inoltre un ridotto volume del loro grigio periacqueduttale (PAG), una regione chiave nelle vie discendenti modulatrici del dolore [29]. È plausibile di conseguenza, che le donne con endometriosi che non hanno dolore cronico presentino un buon tono discendente inibitorio che le "protegge" ancora dal dolore.

Questo potrebbe anche spiegare il motivo per cui alcune donne cominciano a provare il dolore da endometriosi più tardi nella loro vita riproduttiva, potenzialmente dopo che un altro insulto diverso (ad esempio, una grave infezione delle vie urinarie, calcoli renali o altre lesioni somatiche) ha ridotto la loro capacità di inibizione discendente.

Un ulteriore cambiamento centrale comune a condizioni di dolore cronico è un la disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisurrene [30], il sistema endocrino coinvolto nella risposta allo stress. Mentre bassi livelli di cortisolo potrebbero anche essere dannosi in patologie infiammatorie come l'endometriosi, aggravando l'infiammazione periferica dovuta alla malattia, è

stato suggerito che la soppressione dell'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene potrebbe in realtà proteggere l'individuo dalle conseguenze negative dell'eccesso di attività del sistema cronico [31].

Due studi hanno indagato specificamente l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene nelle donne con l'endometriosi, dimostrando livelli di cortisolo ridotti nelle donne con endometriosi rispetto ai controlli sani [32, 33].

Tali meccanismi periferici e centrali e le loro interazioni complesse sono di fondamentale importanza quando si parla di trattamento dell'endometriosi in quanto possono spiegare perché alcune terapie dirette alla periferia non riescono ad alleviare il dolore centrale in maniera soddisfacente e come anche il dolore diventi sempre più difficile da trattare. Tali meccanismi potrebbero spiegare anche la persistenza del dolore in alcune pazienti dopo un adeguato trattamento chirurgico. Le differenti componenti del dolore nella donna con endometriosi sono meglio spiegate in Tabella 1.

Il trattamento medico dell'endometriosi va dall'induzione di uno stato di menopausa indotta, con l'utilizzo di GnRH analoghi che però danno importanti effetti collaterali e non si possono usare per più di 6 mesi, a modulazioni ormonali meglio tollerate come l'utilizzo di progestinici (dienogest, noretisterone acetato e medrossiprogesterone acetato), estroprogestinici, danazolo e recentemente anche di inibitori delle aromatasi [34].

Sindrome aderenziale

Le aderenze possono essere definite come fasci di tessuto fibroso cicatriziale che uniscono superfici di tessuti e organi in sedi anomale. Esse possono essere il risultato di una pregressa chirurgia o di una precedente infezione, ma anche di irritazioni chimiche (come in caso di fuoriuscita di contenuto delle cisti dermoidi), di endometriosi o possono anche essere congenite. Nonostante in molti casi le aderenze possano rimanere clinicamente silenti, non causando alcun sintomo rilevante, un numero considerevole di esse sono associate a patologie importanti e la loro presenza può avere un forte impatto sulla salute delle pazienti. Le aderenze possono, infatti, essere causa di diminuita fertilità, di occlusione intestinale, di reinterventi difficoltosi e, non ultimo, di CPP.

In molti studi è riportata la presenza, individuata tramite laparoscopia, di aderenze in varie popolazioni di donne tra cui quelle, appunto, con CPP. L'osservazione di esse nelle pazienti

con CPP non costituisce tuttavia prova di una relazione causa - effetto tra queste due condizioni. È possibile che in alcune, o probabilmente nella maggior parte, delle pazienti con CPP, il dolore e le aderenze coesistano in maniera indipendente. Per cercare di capire il ruolo delle aderenze nell'eziologia del dolore pelvico cronico sono stati usati vari approcci tra cui: 1) confronto tra la frequenza delle aderenze nelle pazienti con dolore pelvico cronico e quella in donne di altre popolazioni; 2) valutazione delle caratteristiche delle aderenze come densità e localizzazione in donne con e senza dolore; 3) confronto tra localizzazione del dolore e localizzazione delle aderenze e 4) valutazione degli effetti dell'adesiolisi sul dolore. Per quanto riguarda il punto 1 l'evidenza di una maggiore frequenza di aderenze in pazienti con CPP rispetto a donne di altre popolazioni è risultata bassa e non conclusiva [35]. Poiché le aderenze non sono sempre associate a dolore è ragionevole ipotizzare che alcune caratteristiche specifiche delle aderenze come la localizzazione, la densità o la presenza di tessuto nervoso possano essere importanti fattori determinanti nel causare dolore [36]. Le aderenze possono essere sospettate come causa di dolore anche quando esse limitano la mobilità degli organi intraperitoneali e/o quando la loro localizzazione correla esattamente con quella del dolore. Tuttavia, il dolore può anche non essere spiegato dalle caratteristiche sopracitate. È stato studiato anche l'effetto della lisi delle aderenze sul CPP. Il trattamento delle aderenze prevede l'adesiolisi laparoscopica e l'utilizzo di mezzi di barriera che impediscano il riformarsi delle aderenze. Per quanto riguarda l'adesiolisi laparoscopica, una review recente indica una riduzione del dolore associato alle aderenze in circa il 70% delle pazienti nella fase iniziale subito dopo il trattamento. C'è però una scarsa evidenza sull'efficacia a lungo termine di tale tecnica. Altri svantaggi legati a tale procedura sono gli alti tassi di laparoscopie con esito negativo e il rischio chirurgico di perforazioni intestinali. Al momento, ci sono comunque poche evidenze a supporto di un uso routinario dell'adesiolisi laparoscopica per il trattamento del dolore pelvico cronico. Nuovi studi sono quindi necessari per indagare se i risultati dell'adesiolisi possano essere migliorati con l'introduzione nella pratica clinica di nuove tecniche diagnostiche e, in ambito chirurgico, di prevenzione della formazione di aderenze post-chirurgiche [37]. Per quanto riguarda, invece, gli agenti di barriera, in una Cochrane del 2015 gli autori non hanno trovato alcuna evidenza sull'efficacia del loro utilizzo durante chirurgia pelvica sia per il

Termine	Definizione
Allodinia	Dolore dovuto a uno stimolo che normalmente non provoca dolore.
Soglia del dolore	L'intensità minima di uno stimolo che è percepito come doloroso.
Somatizzazione centrale	Aumento della reattività dei neuroni nocicettivi del sistema nervoso centrale a stimoli al di sotto della loro soglia afferente.
Iperalgesia	Aumento della sensazione di dolore da uno stimolo che normalmente non provoca dolore.
Dolore infiammatorio	Dolore associato all'infiammazione attiva.
Dolore neuropatico	Dolore causato da una lesione o malattia del sistema nervoso somato-sensoriale. Il dolore neuropatico è una descrizione clinica e non una diagnosi che richiede una lesione dimostrabile o una malattia che soddisfa degli specifici criteri diagnostici neurologici.
Dolore nocicettivo	Dolore dovuto all'attivazione di nocicettori. Il dolore può essere diviso in viscerale e superficiale a seconda della sua posizione.
Sensibilizzazione periferica	Maggiore reattività e riduzione della soglia dei neuroni nocicettivi nella periferia alla stimolazione del loro campo ricettivo.

Tabella 1. Terminologia e tipi diversi del dolore presente nella donna con endometriosi

miglioramento del dolore che della fertilità in donne di età riproduttiva. Evidenze di bassa qualità suggeriscono che l'uso di cellulosa ossidata rigenerata (Interceed), di politetrafluoroetilene espanso (Gore-Tex) e dello ialuronato sodico con carbosimetilcellulosa (Septrafil) può essere più efficace rispetto al non utilizzo nel ridurre l'incidenza di formazione di aderenze dopo chirurgia pelvica. Non c'è, comunque, una evidenza conclusiva sull'efficacia di questi interventi. Non sono stati riportati eventi avversi direttamente attribuibili a tali sostanze. La qualità dell'evidenza riguardo all'utilità degli agenti di barriera, varia comunque da molto bassa a moderata [38].

Diagnosi e trattamento laparoscopico nella paziente con dolore pelvico cronico

L'utilità della laparoscopia diagnostica e operativa nell'ambito del CPP è stata analizzata in una review del 1993 [39]. Proprio a causa del CPP veniva effettuato circa il 40 % delle laparoscopie, ma la mancanza di una unanime definizione di CPP poneva molti limiti all'esecuzione di uno studio sistematico e scientificamente corretto. L'autore concludeva che la laparoscopia, risultata utile in meno del 50% delle donne con CPP, non poteva essere considerata ancora la soluzione definitiva [39]. Negli anni successivi furono fatte altre analisi sull'utilità della laparoscopia nel CPP che ne confermarono l'importanza nell'ambito diagnostico. Essa offriva, inoltre, la possibilità di eseguire procedure diagnostiche particolarmente indagative come la mappatura del dolore, e terapeutiche, come l'escissione e l'ablazione dei nervi, fino a procedure più estese come l'isterectomia o l'annessiectomia. Tuttavia, benchè la sua utilità diagnostica sia indubbia, il suo ruolo nel trattamento appare ancora controverso [40]. In uno studio del 2000 viene riportata diagnosi di endometriosi in un terzo delle laparoscopie eseguite per CPP. Per ottenere, però, una diagnosi accurata, l'endometriosi richiede una conferma istologica e proprio per tale motivo la laparoscopia è l'unica procedura che permette non solo di visualizzare la lesione, ma anche di eseguirne la biopsia. Le aderenze vengono diagnosticate invece in circa un quarto delle laparoscopie. Le cisti ovariche, le ernie, la sindrome

me da congestione pelvica, le cisti peritoneali postoperatorie e le salpingiti sono altre condizioni che possono essere diagnosticate e/o trattate in alcuni casi solo mediante laparoscopia [41]. Sempre a supporto dell'alto valore diagnostico della laparoscopia sono stati pubblicati numerosi studi: con essa, infatti, è possibile identificare patologie nel 66% delle donne con CPP, rispetto ad esami clinici generici che permettono di diagnosticare patologie solo nel 38% delle donne della stessa popolazione [42]. Negli anni più recenti il valore delle tecniche chirurgiche mini-invasive si è talmente accresciuto che la laparoscopia rappresenta attualmente il gold standard per la valutazione delle donne con CPP. È, infatti, l'unico strumento che, basandosi sul principio del "see and treat", permette l'ispezione diretta degli organi pelvici e addominali, permette di effettuare biopsie, colture e permettere un intervento terapeutico nell'ambito della stessa seduta operatoria [43]. Tuttavia, i dati sulla terapia chirurgica del CPP a lungo termine, proprio per le complesse inter-relazioni fra lesione e nervi a cui esso si associa, sono a tutt'oggi ancora poco confortanti.

CONCLUSIONI

Il rapporto fra sintomo dolore ed umore è sempre bidirezionale, cioè la depressione può favorire la percezione del dolore o il dolore deprimere l'umore. Tale aspetto è da tenere sempre in considerazione quando si prende in gestione una donna con CPP. Il primo step del trattamento del CPP deve quindi sempre partire da una corretta diagnosi delle diverse componenti di CPP presenti in quella specifica paziente. Il secondo step deve essere focalizzato alla comprensione di quali meccanismi sono alterati nella specifica paziente, se solo periferici o anche centrali, per capire se possa beneficiare anche da un trattamento psicologico/psicoattivo. Il trattamento del CPP deve essere sempre multidisciplinare, può essere o medico o chirurgico o combinato e non si deve focalizzare irrimediabilmente sulla rimozione chirurgica della presunta causa di CPP, specialmente in patologie complesse come l'endometriosi che hanno un substrato di interazioni nervose periferiche e centrali molto complicate.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain. second edition Seattle:IASP Press; 1994.
2. Campbell F, Collett BJ. Chronic pelvic pain. Br J Anaesth 1994;73:571-573.
3. Zondervan K, Barlow DH. Epidemiology of chronic pelvic pain. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2000;14:403-414.
4. Mathias SD, Kuppermann M, Liberman RF, Lipschutz RC, Steege JF. Chronic pelvic pain: prevalence, health related quality of life and economic correlates. Obstet Gynecol 1996;87:321-327.
5. Howard FM. The role of laparoscopy in chronic pelvic pain: promise and pitfalls. Obstet Gynecol Surv 1993;48(6):357-87.
6. Grandi G, Xholli A, Ferrari S, Cannoletta M, Volpe A, Cagnacci A. Intermenstrual pelvic pain, quality of life and mood. Gynecol Obstet Invest 2013;75:97-100.
7. Doan BD, Wadden NP. Relationships between depression symptoms and descriptions of chronic pain. Pain 1989;36:75-84.
8. Maizels M, McCarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. Am Fam Physician 2005;71:483-490.
9. Dharmshaktu P, Tayal V, Kaira BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. J Clin Pharmacol 2012;52:6-17.
10. Chey WD, Nojkov B, Rubenstein JH, Dobhan RR, Greenson JK, Cash BD. The yield of colonoscopy in patients with non-constipated irritable bowel syndrome: results from a prospective, controlled US trial. Am J Gastroenterol 2010;105(4):859-65.

11. Novick J, Miner P, Krause R, Glebas K, Bliesath H, Ligozio G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tegaserod in female patients suffering from irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(11):1877–88.
12. Chung RS, Herrick LM, Locke 3rd GR, Zinsmeister AR, Talley NJ. Irritable bowel syndrome and chronic pelvic pain: a population-based study. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(10):696–701.
13. Hanno P and Dmochowski R. Status of international consensus on interstitial cystitis/bladder pain syndrome/painful bladder syndrome: 2008 snapshot. *Neurourology Urodynamics* 2009;28:274–86.
14. Hauser PJ et al. Abnormalities in Expression of Structural, Barrier and Differentiation Related Proteins, and Chondroitin Sulfate in Feline and Human Interstitial Cystitis. *J Urol* 2015;194:571–7.
15. Russell AL. Glycoaminoglycan (GAG) deficiency in protective barrier is an underlying, primary cause of ulcerative colitis, Crohn's disease, interstitial cystitis and possibly Reiter's syndrome. *Medical Hypotheses* 1999;52:297–301.
16. Van Ophoven A, Rossbach G, Pajonk F and Hertle L. Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, sham controlled, double-blind trial. *J Urol* 2006;176:1442–6.
17. Melissa A et al. Brain white matter abnormalities in female interstitial cystitis/bladder pain syndrome: A MAPP Network neuroimaging study. *J Urol*. 2015; 194: 118–126.
18. Towner RA et al. A Feasibility Study to Determine Whether Clinical Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging can Detect Increased Bladder Permeability in Patients with Interstitial Cystitis. *J Urol* 2016;195:631–8.
19. Pyo JS, Cho WJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Intravesical Hyaluronic Acid and Hyaluronic Acid/Chondroitin Sulfate Instillation for Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Cell Physiol Biochem* 2016;39:1618–25.
20. Nickel JC et al. Tanezumab Reduces Pain in Women with Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome and Patients with Neurological Associated Somatic Syndromes. *J Urol* 2016;195:942–8.
21. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update* 2005;11:595–606.
22. Staal AH, van der Zanden M, Nap AW. Diagnostic delay of endometriosis in the Netherlands. *Gynecol Obstet Invest* 2016;81(4):321–4.
23. McKinnon BD, Bertschi D, Bersinger NA, Mueller MD. Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain. *Trends Endocrinol Metab* 2015;26:1–10.
24. Pongratz G, Straub RH. Role of peripheral nerve fibres in acute and chronic inflammation in arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:117–26.
25. Morotti M, Vincent K, Brawn J, Zondervan KT, Becker CM. Peripheral changes in endometriosis-associated pain. *Hum Reprod Update* 2014;20:717–36.
26. Malykhina AP. Neural mechanisms of pelvic organ cross-sensitization. *Neuroscience* 2007;149:660–72.
27. Ren K, Dubner R. Pain facilitation and activity-dependent plasticity in pain modulatory circuitry: role of BDNF-TrkB signaling and NMDA receptors. *Mol Neurobiol* 2007;35:224–39.
28. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 2007;55:377–91.
29. As-Sanie S, Harris RE, Napadow V, et al. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: a voxel-based morphometry study. *Pain* 2012;153:1006–14.
30. Eippert F, Tracey I. Pain and the PAG: learning from painful mistakes. *Nat Neurosci* 2014;17:1438–9.
31. Frodl T, O'Keane V. How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiol Dis* 2013;52:24–37.
32. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:1010–6.
33. Petrelluzzi KF, Garcia MC, Petta CA, Grassi-Kassisse DM, Spadari-Bratfisch RC. Salivary cortisol concentrations, stress and quality of life in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *Stress* 2008;11:390–7.
34. Quiñones M, Urrutia R, Torres-Reverón A, Vincent K, Flores I. Anxiety, coping skills and hypothalamus–pituitary–adrenal (HPA) axis in patients with endometriosis. *J Reprod Biol Health* 2015;3:2.
35. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:400–12.
36. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55:759–65.
37. Kligman I, Drachenberg C, Papadimitriou J, Katz E. Immunohistochemical demonstration of nerve fibers in pelvic adhesions. *Obstet Gynecol* 1993;82:566–8.
38. van den Beukel BA, de Ree R, van Leuven S, Bakkum EA, Strik C, van Goor H, Ten Broek RP. Surgical treatment of adhesion-related chronic abdominal and pelvic pain after gynaecological and general surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2017 Mar 2:1–13. doi: 10.1093/humupd/dmx004.
39. Ahmad G, O'Flynn H, Hindocha A, Watson A. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Apr 30;(4):CD000475. doi: 10.1002/14651858.CD000475.pub3.
40. Howard FM. The role of laparoscopy in chronic pelvic pain: promise and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv*. 1993 Jun;48(6):357–87.

41. Lamvu G, Tu F, As-Sanie S, Zolnoun D, Steege JF. The role of laparoscopy in the diagnosis and treatment of conditions associated with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31:619-30.
42. Howard FM. The role of laparoscopy as a diagnostic tool in chronic pelvic pain. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:467-94.
43. Hebbar S, Chawla C. Role of laparoscopy in evaluation of chronic pelvic pain *J Minim Access Surg* 2005;1:116-120.
44. Bhatia P, Gupta P, Mor D. Role of diagnostic laparoscopy in chronic pelvic pain *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2016;5:1152-1157.