

Il dolore sessuale: dispareunia e vaginismo, neuroinfiammazione

Alessandra Graziottin* e Dania Gambini**

*CENTRO DI GINECOLOGIA E SESSUOLOGIA MEDICA, H. SAN RAFFAELE RESNATI MILANO

PRESIDENTE DELLA FONDAZIONE GRAZIOTTIN PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA -ONLUS

**GINECOLOGA, DIPARTIMENTO DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA, OSPEDALE SAN RAFFAELE, MILANO

INTRODUZIONE

Il dolore sessuale rappresenta un sintomo frequente sempre più lamentato dalle pazienti in sede di visita ginecologica. Il ginecologo generalmente non ha ricevuto un'adeguata preparazione in merito e questo determina un ritardo diagnostico con terapie non corrette e/o incomplete. Il dolore sessuale ha infatti solide cause biologiche che possono essere individuate precocemente con un'anamnesi accurata per evitare cronicizzazioni e comorbidità (come, ad esempio, il dolore pelvico cronico, le cistiti recidivanti, la stipsi ostruttiva e la depressione reattiva). L'invio corretto allo specialista, quando indicato, porta alla riduzione del tempo di cura con ovvi vantaggi: in termini di costi quantizzabili, per visite mediche e farmaci, nonché per giornate di lavoro perdute, a causa del dolore in sé oltre che per le comorbidità associate; e non quantizzabili, in termini di sofferenza personale e di coppia, correlati al dolore fisico e psichico delle singole pazienti, oltre che al costo emotivo per la coppia in termini di frustrazioni, insoddisfazione e infelicità coniugale. [1].

Definizione ed epidemiologia

Il termine *dispareunia* indica il persistente o ricorrente dolore coitale al tentativo di penetrazione, all'inizio della penetrazione o alla penetrazione completa. La dispareunia ha un'incidenza pari al 12-15% delle donne in età fertile [2] fino ad arrivare al 45.3% di quelle in post-menopausa che lamentano anche secchezza vaginale.

Aspetti clinici

Dal punto di vista clinico il dolore ai rapporti viene distinto in dispareunia superficiale o introitale, quando il dolore è avvertito all'entrata della vagina, e *dispareunia profonda*, nella zona di cervice/fornice/ligamenti uterosacrali, a penetrazione completa, in base alla sede di insorgenza. La sede del dolore è rispettivamente associata a peculiari cause scatenanti (Tab 1), che sono diverse nell'età fertile e in post-menopausa.

La dispareunia introitale in età fertile può essere più frequentemente provocata da inadeguata eccitazione, vaginismo lieve/moderato, vestibolite vulvare/vestibulodinia provocata, esiti dolorosi di episiorrafia (frequenti e trascurati), mutilazioni genitali femminili con restringimento dell'introito vaginale, esiti di terapie vulvari, spesso dopo laser-terapia eccessivamente profonda per la cura della condilomatosi vulvare; sindrome dell'intrappolamento del nervo pudendo e/o nevralgia

del pudendo. Varicocele, aderenze, dolore addominale riferito e sindrome dell'intrappolamento del nervo cutaneo addominale (ACNES) sono cause meno frequenti e ancora controverse, ma che comunque andrebbero prese in considerazione nella diagnosi differenziale.

La dispareunia introitale in postmenopausa è causata da atrofia vulvovaginale per carenza estrogenica (in donne non trattate con terapia ormonale sostitutiva almeno locale, vaginale, e/o vulvare), distrofia vulvare e lichen sclerosus, chirurgia perineale (episiorrafia, colporrafia, perineorrafia posteriore), sindrome di Sjogren.

Il dolore medio-vaginale, che la donna assimila a volte all'introitale, a volte al dolore profondo, è evocato in forma acuta durante l'esame obiettivo con una leggera pressione sull'inserzione del muscolo elevatore dell'ano sulla spina ischiatica bilateralmente. È più frequentemente dovuto a una mialgia dell'elevatore dell'ano, trascurata causa biologica di dispareunia, perché l'ipertono associato porta ad un restringimento funzionale dell'entrata vaginale.

La dispareunia profonda in età fertile può essere provocata più frequentemente dall'endometriosi, dal dolore pelvico cronico o dalla malattia infiammatoria pelvica (PID).

La dispareunia profonda in post-menopausa può essere causata soprattutto dagli esiti di radioterapia pelvica e/o di chirurgia vaginale radicale.

Le differenti cause possono sovrapporsi o associarsi al dolore coitale con meccanismi patofisiologici complessi e dinamici.

Il termine di vaginismo indica la persistente difficoltà della donna a consentire l'introduzione nella propria vagina del pene, di un dito e/o di un oggetto, associata a variabile fobia del coito. Colpisce lo 0.5-1% delle donne fertili e rappresenta il 15-17% della popolazione trattata per dolore coitale. Il vaginismo viene classificato in diversi gradi, basati sulla gravità della fobia e sull'entità della contrattura muscolare (Tabella 2).

VULVODINIA

Nell'ambito del dolore sessuale ricopre una notevole importanza la vulvodinia, condizione patologica definita da un dolore cronico localizzato nell'area vulvare e persistente da almeno 3 - 6 mesi. Si tratta in realtà di un vocabolo che include un'ampia varietà di condizioni cliniche vulvari, con differenti eziologie e fisiopatologie, ma tutte con un sintomo comune: un dolore cronico invalidante, continuo o intermittente, spontaneo o provocato [3].

La vulvodinia può provocare dispareunia all'inizio della penetrazione (dispareunia introitale). Un rapporto doloroso può peggiorare il dolore vulvare, per il microtraumatismo mucoso che causa o peggiora, e concorrere a mantenerlo. Può manifestarsi spontaneamente oppure può essere provocata da uno stimolo tattile, inclusi un abbigliamento troppo stretto o la stimolazione fisica dell'area vulvare, in occasione del rapporto sessuale o della visita medica. Può essere generalizzata, ossia estesa a tutta l'area vulvare, o circoscritta all'area vestibolare (vestibolite vulvare o vestibolodinia provocata), al clitoride (clitoralgia), alla mucosa periuretrale o a una porzione limitata della vulva (Tabella 3).

Negli Stati Uniti, il 15% delle donne soffre di dolore vulvare cronico, nell'arco della vita. Nonostante i sintomi siano più frequenti durante l'età riproduttiva (l'incidenza dei sintomi è maggiore nelle giovani fra i 18 e i 25 anni), dagli studi emerge che ne soffre anche circa il 4% delle donne fra i 45 e i 54 anni, e un altro 4% fra i 55 e i 64: nel 50% dei casi, il dolore limita o impedisce i rapporti sessuali [2].

La vulvodinia riconosce un'etiopatogenesi complessa e ad oggi non del tutto chiarita. Si ritiene che sia epifenomeno di patologia immuno-mediata, con iperattivazione del mastocita (la prima linea di difesa del nostro corpo alla base dell'immunità aspecifica) e ipertono del muscolo elevatore dell'ano. Quando questo muscolo è cronicamente iperattivo (iperattività "miogena", associata o meno a fobia della penetrazione) riduce anatomicamente l'entrata della vagina. Questo espone la mucosa vestibolare introitale alle microabrasioni meccanicamente provocate da ogni tentativo di penetrazione. Un fattore che può contribuire a questo processo è l'inadeguata eccitazione genitale, dovuta a propria volta: a) all'inibizione riflessa che il dolore provoca sulla lubrificazione vaginale e sulla congestione vulvare, e/o b) alla paura del dolore, sia esso cronico o acquisito. Il danno meccanico alla mucosa attiva immediatamente la risposta dei mastociti [1] che sono alla base del quadro infiammatorio tipico di questa condizione patologica. Risulta infatti un aumento della concentrazione di mastociti e di mastociti attivati, ovvero con conseguente degranulazione e rilascio dei mediatori infiammatori a livello della mucosa vestibolare di donne affette da vulvodinia localizzata [4,5].

RUOLO DEL MASTOCITA

I mastociti sono la principale sorgente di mediatori dell'infiammazione [6]. Queste cellule periferiche sono localizzate nel derma, vicino ai vasi sanguigni, alle terminazioni nervose e ai dotti ghiandolari. Il loro citoplasma è pieno di granuli sferici contenenti numerosi fattori implicati nell'infiammazione neurogenica, come il Nerve Growth Factor, NGF, il fattore di necrosi tumorale, le proteasi e le citochine [7]. Gli stimoli fisici, chimici e meccanici attivano i mastociti locali provocandone la degranulazione, con conseguente secrezione dei mediatori che mediano tutte le risposte fisiche dell'infiammazione: *tumor, rubor, calor, dolor, functio laesa, ossia edema tissutale, rossore, calore, dolore, riduzione funzionale*. Inoltre sensibilizzano e inducono la proliferazione delle fibre nervose C. Queste fibre rilasciano ulteriori mediatori dell'infiammazione, incluso il NGF, che a sua volta aumenta la proliferazione delle terminazioni nervose del dolore e la degranulazione dei

A) Fattori biologici

1. Cause di dispareunia superficiale/introitale e/o medio-vaginale:
 - » Infettive: vulviti, vaginiti, cistiti, vestibolite vulvare
 - » Infiammatorie: iper-attivazione dei mastociti
 - » Anatomiche: imene cribroso, agenesia vaginale, S.Rokitansky
 - » Muscolari: primitiva o secondaria all'iperattività/ipertono dell'elevatore dell'ano
 - » Ormonali: atrofia vulvo-vaginale
 - » Iatrogene: esiti di episiotomia/trafia, chirurgia perineale, radioterapia pelvica (RT)
 - » Neurologiche: dolore nocicettivo, dolore neuropatico, malattie neurologiche (sclerosi multipla), neuropatia periferica, da chemio e/o RT
 - » Immunitarie: sindrome di Sjogren
 - » Vascolari
2. Dispareunia profonda
 - » Endometriosi
 - » Malattia infiammatoria pelvica (PID)
 - » Varicocele pelvico
 - » Dolore pelvico cronico e dolore riferito
 - » Esiti di radioterapia endovaginale (brachiterapia)
 - » Sindrome da intrappolamento di nervi cutanei addominali (ACNES)

B) Fattori psicosessuali

- » Co-morbilità con disordini del desiderio e dell'eccitazione o vaginismo
- » Abusi sessuali
- » Depressione e/o disturbi d'ansia
- » Catastrofismo come modalità psicologica dominante
- » Tabù e inibizioni educative

C) Fattori relazionali

- » Mancanza di intimità emotiva
- » Preliminari inadeguati
- » Conflitti nella coppia (verbali e/o fisici)
- » Abusi sessuali
- » Scarsa compatibilità anatomica (dimensioni del pene e/o genitali femminili infantili)
- » Insoddisfazione sessuale e inadeguata eccitazione successiva

modificata da A. Graziottin, Il dolore segreto, Mondadori, Milano, 2005

Tabella 1 - Eziologia della dispareunia

Gradi	Descrizione semeiologica
I	Spasmo dell'elevatore dell'ano, che scompare con la rassicurazione
II	Spasmo dell'elevatore, che persiste durante la visita ginecologica/urologica/proctologica
III	Spasmo dell'elevatore e sollevamento delle natiche al solo tentativo di visita ginecologica
IV	Spasmo dell'elevatore, inarcamento dorsale, adduzione delle cosce, difesa e retrazione
XO	Rifiuta la visita

modificata da Lamont AJOG, 1979

Tabella 2 - Classificazione del vaginismo

<ul style="list-style-type: none"> - cronico / ininterrotto - intermittente / episodico - spontaneo - provocato - generalizzato 	<p>Localizzato / limitato a: area vestibolare (vestibolite vulvare) clitoride (clitoralgia) mucosa periuretrale una porzione limitata della vulva</p>	<p>In comorbilità con: Patologie mediche: » Vaginiti ricorrenti da Candida » Sindrome della vescica dolorosa » Sindrome del colon irritabile » Endometriosi » Fibromialgia » Cefalea » Ansia e depressione Disturbi sessuali: » - Dispareunia introitale » -cistiti post-coitali » - perdita del desiderio » - secchezza vaginale » - anorgasmia coitale » - evitamento sessuale</p>
--	--	--

Tabella 3 - Caratteristiche del dolore nella vulvodinia

mastociti, causando iperalgesia, e amplificando la risposta infiammatoria [8]. I mastociti svolgono dunque un ruolo molto complesso nel processo infiammatorio, e la loro densità nel tessuto infiammato cambia nel tempo. Quando il tessuto è interessato da una risposta infiammatoria acuta, la concentrazione dei mastociti è alta.

Quando l'infiammazione diventa cronica, il loro numero si riduce e si osserva un parallelo incremento nella proliferazione delle fibre nervose, indotte dal Nerve Growth Factor (NGF) rilasciato dai mastociti stessi. La proliferazione delle fibre del dolore è responsabile dell'iperalgia, mentre la loro superficializzazione oltre la membrana basale fino all'interno della mucosa è responsabile della cosiddetta allodinia, che indica il viraggio della percezione da tattile a dolore urente. Sintomo che non è affatto "psicogeno" bensì dovuto a precisi sovvertimenti della citoarchitettura della mucosa vestibolare. Quando la diagnosi non è tempestiva e le cure sono tardive o inadeguate, il dolore vira da nocicettivo, ossia indicatore "amico" di danno acuto in corso, a *cronico* fino a diventare *neuropatico, ossia malattia in sé*. Questo avviene quando l'infiammazione si estende alla microglia e ai centri cerebrali superiori. In qualsiasi momento si può verificare una riattivazione dei mastociti con un'accentuazione dei sintomi o un'accelerazione del processo infiammatorio neurogenico.

Nelle donne, le fluttuazioni estrogeniche ovulatorie e, soprattutto, premenstruali sono un potente fattore di degranulazione mastocitaria e di peggioramento dei sintomi infiammatori genitali e sistemici, con parallela riaccutizzazione catameniale di molte patologie autoimmuni e infiammatorie.

Quando i tentativi di penetrazione sono ricorrenti, e/o il danno coitale persistente, e/o fattori concomitanti come una vaginite da Candida contribuiscono ulteriormente allo stato infiammatorio, si verificano queste tre conseguenze:

1. Il mastocita viene iperattivato, con una sovrapproduzione di molecole dell'infiammazione e di neurotrofine come il Nerve Growth Factor (NGF).
2. Una proliferazione delle fibre nervose del dolore, responsabile dell'iperalgia introitale e dell'allodinia.
3. L'iperattività del pavimento pelvico.

Questo circolo vizioso può verificarsi anche a ritroso: ossia iniziando con una ricorrente/cronica infiammazione della mucosa introitale, provocata da infezioni (ad esempio da Candida, Herpes, Gardnerella vaginalis), danni fisici (terapia laser o diatermocoagulazione), agenti chimici (sapone, profumi, gel doccia o altre sostanze allergizzanti), allergia, fattori iatrogeni (episiotomia-episiotomia, o qualsiasi altro intervento chirurgico perineale, come per esempio la rimozione di una cisti del Bartolini), stili di vita (come l'uso

di jeans troppo stretti), stimoli neurogeni, che inducano l'iperattivazione del mastocita, la contrazione difensiva del muscolo elevatore dell'ano e la proliferazione delle fibre nervose del dolore indotta dal NGF [1]. Con il passare del tempo si verifica una stretta reciprocità fra vulvodinia e dispareunia (dolore sessuale): si assiste generalmente ad una progressione della vulvodinia da provocata (da uno stimolo genitale o sessuale, o dall'esame ginecologico) a spontanea, da localizzata a generalizzata, con una progressiva comorbilità con sintomi vescicali; questa situazione determina la perdita acquisita del desiderio sessuale, associato generalmente a disturbi dell'eccitazione mentale e genitale, e dell'orgasmo coitale, sino al progressivo evitamento del rapporto sessuale, con importanti conseguenze sulla qualità dell'intimità fisica ed emotiva, e sulla relazione di coppia.

NEUROINFIAMMAZIONE E DOLORE CRONICO

L'infiammazione periferica e la neuroinfiammazione possono alterare l'attività neuronale sia periferica che centrale, contribuendo in tal modo allo sviluppo dei sintomi psicosomatici ed emotivi della depressione [9,10]. È stato infatti dimostrato come il dolore cronico si associ frequentemente a disturbi d'ansia e depressione [11,12] come accade in ambito ginecologico nelle donne affette da endometriosi, vulvodinia, cistite interstiziale [10,13,14].

L'infiammazione cronica, il dolore pelvico cronico e la depressione rappresentano ormai una triade tipica che suggerisce l'esistenza di meccanismi patogenetici comuni, la cui individuazione risulta fondamentale per un corretto e completo approccio terapeutico. È noto infatti come la depressione riduca la soglia del dolore ed incrementi la sua percezione, oltre al fatto che il dolore stesso predisponga allo sviluppo della depressione, soprattutto se cronico. La disregolazione del sistema immunitario rappresenta il punto di partenza comune: è il mastocita il sensore del processo infiammatorio e immune [15], come coordinatore dei processi infiammatori periferici [6], e nello sviluppo e mantenimento della neuroinfiammazione mediante la sua capacità di interagire direttamente o indirettamente con la glia [16,17,18], influenzando così l'elaborazione del dolore a livello centrale. L'attivazione del mastocita è inol-

tre responsabile della persistente infiammazione alla base del dolore pelvico cronico e nei disturbi dell'umore [19].

In base alla definizione della International Association for the Study of Pain il dolore pelvico cronico è un dolore persistente della durata superiore ai 6 mesi, percepito a livello pelvico [20]. Risulta frequentemente associato a disturbi emotivi e comportamentali; l'86% delle donne con dolore pelvico cronico legato ad endometriosi è affetta da depressione [21]. È stato inoltre dimostrato come i disturbi dell'umore siano più frequenti nelle donne con vulvodinia [22].

LA VULVODINIA E LE SUE COMORBILITÀ

La sindrome della vescica dolorosa/cistite interstiziale (Pain Bladder Syndrome, PBS/ Interstitial Cystitis, IC)

Si stima che più di metà delle pazienti con vulvodinia abbiano sintomi di urgenza e frequenza urinaria, e di dolore sovrapubico. Questa condizione è definita sindrome della vescica dolorosa/cistite interstiziale (Pain Bladder Syndrome, PBS/ Interstitial Cystitis, IC). La PBS/IC è una patologia cronica e gravemente debilitante della vescica, con un decorso che è normalmente caratterizzato da attacchi e remissioni, con una prevalenza di circa il 4% [23]. Diversi studi hanno dimostrato un incremento del numero di mastociti attivati a livello vescicale nei pazienti con PBS/IC [24].

Si tratta di una sensazione fastidiosa (dolore, pressione, discomfort) percepita a livello vescicale, associata a sintomi del basso tratto urinario della durata superiore alle 6 settimane in assenza di infezioni o altre cause organiche note [25]. È stato recentemente dimostrato che il 60% delle donne affette da cistiti ricorrenti non complicate risulta affetta da vestibolite vulvare/vestibulodinia provocata [26].

La sindrome dell'intestino irritabile (Irritable Bowel Syndrome, IBS) è un disturbo gastrointestinale molto diffuso, caratterizzato da dolore addominale, gonfiore, ed alvo alterno. Molte pazienti hanno almeno una comorbilità somatica, e molte soddisfano i criteri diagnostici di altri disordini funzionali. Numerosi studi riportano una maggiore prevalenza di disturbi sessuali fra le pazienti affette da IBS, fra cui dispareunia, e un peggioramento dei sintomi della stessa IBS dopo i rapporti [27]. Dai dati istologici attuali, alla base della IBS c'è un quadro infiammatorio progressivo della parete intestinale; non si tratta quindi di una patologia psicosomatica ma di un vero e proprio processo infiammatorio indotto da diversi fattori (cibo, allergie, antibiotici, malattie sistemiche), che portano ad una iperattivazione del mastocita [28].

Tutti gli studi concordano nell'affermare che la sovrapposizione fra questi disturbi (vulvodinia, sindrome della vescica dolorosa/cistite interstiziale, sindrome dell'intestino irritabile) è maggiore di quanto ci si aspetterebbe in base alle loro percentuali di prevalenza prese separatamente. Inoltre, le pazienti con più di una patologia presentano sintomi più gravi, una più elevata incidenza di disturbi psicopatologici, e una qualità di vita complessivamente più bassa di quelle con una sola patologia. Molte pazienti affette da vulvodinia assumono ansiolitici e antidepressivi per stati ingravescenti di ansia e depressione, spesso secondari al dolore vulvare [29]. La sovrapposizione tra queste patologie è legata a meccanismi neuronali centrali e periferici di cross-sensitizzazione tra gli organi pelvici [30].

Regione vulvare:	Ispezione visuale e vulvosopia Ispezione visuale Q-tip test
	- Valutazione del pavimento pelvico, in condizioni statiche e dinamiche - Ispezione vaginale - Palpazione bimanuale e valutazione di eventuali dolorabilità mediovaginali (mialgia del muscolo elevatore, uretrite, trigonite) e profonde, in comorbilità (endometriosi, PID)
	Modificato da Graziottin & Murina, Vulvodinia, Springer Verlag, 2011

Tabella 4 - Esame fisico della paziente con vulvodinia

Diagnosi di vulvodinia

L'anamnesi attenta ed accurata è fondamentale per capire la sede del dolore e le sue modalità di insorgenza, oltre all'analisi dell'intensità e delle caratteristiche del dolore stesso; l'attenzione ai sintomi correlati è un fattore chiave per la diagnosi precoce delle comorbilità [1].

In sede di visita ginecologica, l'ispezione visuale della regione vulvare è il primo importante passo nella valutazione della vulva, del perineo e della regione perianale (Tab. 4)

La vulvosopia consente di valutare la natura di eventuali lesioni vulvari in modo molto dettagliato [31] come ad esempio i cambiamenti cromatici associati a infiammazioni o a malattie neoplastiche della vulva, abrasioni ed alterazioni morfologiche (lichen sclerosus e planus, granuloma vulvare fissuratum).

Valutazione del pavimento pelvico

La valutazione clinica del pavimento pelvico inizia con la semplice osservazione dei muscoli durante le attività di contrazione e rilassamento. L'osservazione del perineo e dell'area introitale nella posizione litotomica dorsale, durante l'esecuzione di una contrazione di Kegel (nella quale la donna contrae per 10 secondi i muscoli utilizzati per interrompere il flusso di urina, e poi li rilassa per altri 10 secondi), permette di notare che le pazienti con pavimento pelvico ipertonico spesso presentano una tale tensione muscolare "a riposo" da non riuscire a produrre ulteriore forza contrattile e realizzare quindi una vera contrazione. L'ipertono può essere evidenziato da un "perineo breve" o corto, convenzionalmente con una lunghezza inferiore ai 2 cm, misurando la distanza tra la forchetta e l'ano. Ci sono molte scale per valutare la forza, il tono e la dolorabilità/sensibilità, ma sono tutte soggettive e non validate. Molte pazienti risulteranno presentare la massima dolorabilità lungo il bordo laterale del muscolo elevatore dell'ano, nel punto in cui il muscolo si inserisce sull'arco tendineo dell'elevatore. Un eventuale dolore, spontaneo o provocato, nel terzo inferiore della parete anteriore della vagina dovrebbe essere accuratamente approfondito, perché può associarsi a comorbilità vescicali (cistalgia, uretralgia, trigonite, cistite post-coitale, sindrome della vescica dolorosa/cistite interstiziale) che sono riportate da molte pazienti con vulvodinia.

Ispezione vaginale

La vagina deve essere esaminata alla ricerca di possibili atrofie, ulcerazioni o perdite anormali. Di notevole importanza è la misurazione del pH vaginale, usando una cartina a stretto range (pH 4-7). In caso di candidiasi vulvovaginale, il pH è normale (4.0-4.5); un pH superiore a 4.7 normalmente è indicativo di

una vaginosi batterica, una tricomoniasi, o un'infezione mista. Un vetrino o un preparato con soluzione fisiologica dovrebbe essere fatto routinariamente per identificare la presenza di lieviti e miceti, ma anche per escludere la presenza di "clue cells", indicativa di vaginosi batterica, e di tricomonas.

Terapia

Ogni terapia dovrebbe essere finalizzata alla cura dei meccanismi eziologici sottesi al disturbo e/o al processo fisiopatologico coinvolto. Questo obiettivo è difficile da raggiungere nel caso della vulvodinia, a causa dell'eterogeneità dei fattori implicati nell'eziologia del fenomeno. La vulvodinia, infatti, può essere il risultato finale o l'espressione comune di numerosi processi patologici, al punto che un'unica strategia medica può essere inadeguata ad affrontare tutti i casi che si presentano in consultazione. L'approccio multidisciplinare è indispensabile se sono presenti comorbidità, come succede in caso di sindrome della vescica dolorosa, di sindrome dell'intestino irritabile, di endometriosi, specie se sono coinvolte localizzazioni extra-ginecologiche, e/o se sono presenti fattori predisponenti alle comorbidità, come è il caso dell'ipertono dell'elevatore dell'ano: comorbidità e cofattori etiopatogenetici che possono richiedere allora l'intervento di altri specialisti: gastroenterologo, neurologo, psichiatra, urologo, fisioterapista, psicoterapeuta e/o psicologo clinico.

Per bloccare l'infiammazione il primo passo è ridurre gli stimoli agonisti che facilitano la degranulazione mastocitaria associato alla somministrazione di farmaci antagonisti della degranulazione stessa. Tra gli stimoli agonisti si riconoscono:

- A. Infezioni e infiammazioni, di cui l'attore principe è la *Candida Albicans*: ecco il razionale del trattamento con antimicotici sistemici per ridurre la *Candida* anche nel grande serbatoio intestinale, dove prolifera specie in seguito a cure antibiotiche;
- B. Stimoli chimici locali (sapone, detergenti, idratanti, ammorbidenti) che possono iperattivare un mastocita già predisposto a degranulare per lo stato infiammatorio in corso, in una mucosa sottile e vulnerabile;
- C. Stimoli fisici: spesso la vulvodinia compare dopo trattamenti locali con laser o diatermocoagulazione (per esempio per condilomatosi) che hanno attivato un'infiammazione neurogena con iperattività mastocitaria;
- D. Fluttuazioni degli estrogeni, potenti degranulatori mastocitari: questo spiega i "flares", i peggioramenti del dolore che circa un terzo delle donne con vulvodinia riporta in fase perimenzstruale, ed è il razionale di un intervento volto ad eliminare il ciclo (con progestinici o contraccettivi orali in continua);
- E. Rapporto sessuale: la penetrazione rappresenta il fattore precipitante della vestibulodinia (vulvodinia localizzata) per le microabrasioni che il coito determina sulla mucosa vestibolare in condizioni di secchezza vaginale, di mancata o inibita eccitazione a causa del dolore e della paura della penetrazione e dell'ipertono muscolare che restringe l'entrata vaginale;
- F. Stimolo neurogeno: il mastocita può degranulare anche per stimoli nervosi che viaggiano per via

retrograda lungo le vie sensoriali. Questo dialogo stretto tra mastocita e fibra nervosa del dolore, ben dimostrato in ambito sperimentale, può spiegare sia la stretta interazione tra infiammazione cronica e dolore cronico, sia il peggioramento del dolore in condizioni di stress, fisico e/o psichico;

Il mastocita può poi essere riportato ad una normale o più fisiologica funzionalità agendo in modo antagonista sulla degranulazione, tramite principi attivi come la palmitoiletanolamide PEA che agiscono sul recettore cannabinoide del mastocita, riducendo la degranulazione e la liberazione di fattori infiammatori e di NGF nei tessuti. Il PEA riduce il dolore in diversi modelli di infiammazione pelvica [32]. Ha inoltre un'azione antidepressiva [33] dimostrandosi un preparato ideale per il controllo del dolore pelvico cronico in comorbidità con i disturbi d'ansia e depressivi.

Un altro principio attivo di grande interesse, per efficacia e maneggevolezza, è l'acido *alfa-lipoico* (ALA). L'ALA è un potente *antiossidante endogeno* che svolge principalmente tre funzioni: agisce come antiossidante, come *coenzima del metabolismo energetico cellulare* e come *antinfiammatorio* (Gomes & Negrato 2014, 34). Dati di evidenza ne hanno dimostrato l'efficacia nella neuropatia diabetica, nella neuropatia da chemio terapia. L'esperienza clinica ne mostra un buon impatto anche sul dolore neuropatico genitale [35].

Riduzione della componente algica con blocco/riduzione della nocicezione periferica

- » La stimolazione nervosa elettrica transcutanea (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, TENS) è una tecnica che consente di effettuare una neuromodulazione attraverso uno stimolo elettrico [36].
- » Farmaci orali: gli antidepressivi triciclici (TCAs) costituiscono un'opzione farmacologica appropriata per il trattamento della vulvodinia, in particolare per il dolore spontaneo e generalizzato. Il razionale è che gli antidepressivi e, in particolare l'amitriptilina, hanno una potente azione anti-infiammatoria agendo sia sulla microglia sia sui neuroni, probabilmente mediata da un'azione antagonista sulla degranulazione mastocitaria, cui si aggiunge un possibile effetto inibitorio sulla percezione del dolore di tipo centrale. La dose iniziale di amitriptilina deve essere bassa, e va aumentata gradualmente sino a quando la paziente risponde alla cura o manifesta inaccettabili effetti collaterali. Inoltre non può essere interrotta improvvisamente, ma va ridotta gradualmente per evitare effetti indesiderati. Gli effetti collaterali più comuni sono: fatica cronica ("fatigue"), secchezza alla bocca, aumento di peso, stipsi; talvolta possono verificarsi anche aritmie e altri disturbi cardiaci, motivo per cui il farmaco va usato con particolare cautela nelle pazienti anziane. Gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRIs) si sono dimostrati efficaci nella cura del dolore neuropatico, ma finora non sono stati studiati in modo approfondito in relazione al dolore vulvare. L'effetto antidolorifico è inferiore a quello degli antidepressivi triciclici, con un NNT (number-needed-to-treat) combinato di

5 per gli SNRIs e di 2.3 i triciclici. Di conseguenza, le linee guida dell'European Federation of Neurological Societies raccomandano gli SNRIs come trattamento di seconda linea. Altri farmaci utilizzabili per la vulvodinia sono il gabapentin e il pregabalin. A differenza del gabapentin, il pregabalin assunto oralmente presenta una farmacocinetica lineare, con una bassa variabilità tra soggetti. Questo permette di stabilire una relazione dose-risposta più prevedibile, perché le concentrazioni plasmatiche crescono linearmente con la dose somministrata.

Sono state poi proposte iniezioni locali di corticosteroidi e/o anestetici a livello dei trigger points, il blocco del nervo pudendo fino ad arrivare all'intervento chirurgico di escissione del vestibolo vaginale (si tratta ovviamente di metodiche ultraspecialistiche, da riservare a pazienti selezionate che non rispondono in alcun modo ai trattamenti convenzionali. Gli esiti sono variabili, con un trend attuale sempre più attento a utilizzare la terapia medica e riabilitativa, invece di quella chirurgica).

Riduzione del dolore associato all'ipertono del muscolo elevatore dell'ano

Trattamento delle disfunzioni del pavimento pelvico associate. Per rilassare i muscoli del pavimento pelvico iperattivi e contratti ci sono molti metodi efficaci.

1) La terapia fisica è efficace nel ridurre l'ipertono muscolare e include un ampio spettro di tecniche che possono essere utilizzate con profitto: esercizi di rilassamento, massaggio interno (vaginale) ed esterno, pressione sui trigger point, biofeedback

elettromiografico e dilatatori vaginali.

Il muscolo elevatore dell'ano iperattivo può essere rilassato grazie all'iniezione intramuscolare di tossina botulinica, massimamente indicata nelle forme di ipertono "miogeno" più frequenti nella vestibulodinia associata a dispareunia primaria (fin dai primi rapporti sessuali, lifelong), che è spesso sottesa da un vaginismo primario [37]. L'azione primaria della neurotossina botulinica è la chemiodenervazione del muscolo tramite il blocco del rilascio presinaptico di acetilcolina alla giunzione neuromuscolare, con conseguente paralisi/rilassamento (reversibile) del muscolo stesso [38]. Nell'uso terapeutico, la tossina botulinica si è dimostrato efficace anche nella cura dei disturbi del pavimento pelvico caratterizzati da anomalie funzionali dei meccanismi di tensione e rilassamento dei muscoli, come il vaginismo. In questi casi, il botulino può essere iniettato anche nei muscoli bulbospongioso e pubococcigeo [38]. La massima efficacia si ha tuttavia nell'iniezione sul centro tendineo del perineo e sul muscolo elevatore dell'ano, purché la terapia farmacologica sia associata ad adeguata terapia sessuologica e farmacologica degli altri fattori – fobici e psicodinamici – associati al vaginismo.

CONCLUSIONI

Il dolore sessuale presenta un'alta prevalenza nelle donne. Ha solide cause biologiche che meritano di essere diagnosticate e trattate in modo tempestivo e multidisciplinare. Il ginecologo/a è il medico che per cultura, formazione e competenza specifica sulle patologie genitali e pelviche ha la massima probabilità di fare una diagnosi tempestiva e una terapia adeguata, in sinergia con altri specialisti, quando indicato.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Graziottin A, Murina F. Vulvodinia Springer Verlag, Milano, 2011.
2. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999;10;281(6):537-44.
3. Bachmann G, Rosen R, Pinn V. et al. Vulvodynia: a state-of-the-art consensus on definitions, diagnosis and management. *J Reprod Med*. 2006;51(6): 447-456.
4. Bohm-Stark 2004, Bohm-Starke N, Hilliges M, Brodda-Jansen G, Rylander E, Torebjörk E. Psychophysical evidence of nociceptor sensitization in vulvar vestibulitis syndrome. *Pain* 2001;94:177-183.
5. Leclair CM, Goetsch MF, Korcheva VB, Anderson R, Peters D, et al. Differences in primary compared with secondary vestibulodynia by immunohistochemistry. *Obstet Gynecol* 2011;117: 1307-1313.
6. Kinet, J.P. The essential role of mast cells in orchestrating inflammation *Immunological Reviews* 2007;217:5-7.
7. Theoharides, C.T., Kempuraj, D., Tagen, M. et al. Differential release of mast cell mediators and the pathogenesis of inflammation. *Immunological Reviews* 2007;217:65-78.
8. Graziottin A. Mast cells and their role in sexual pain disorders. In: Goldstein A, Pukall C, Goldstein I. (Eds), *Female Sexual Pain Disorders: Evaluation and Management*, Blackwell Publishing 2009:176-179.
9. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009;65:732-741.
10. Polshuck EL, Bair MJ, Kroenke K, et al. Pain and depression in gynecology patients. *Psychosomatics* 2009;50:270-276.
11. Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro RE. Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? *J Neuroendocrinol* 2011;13:1009-1023.
12. Rausa M, Cevoli S, Sancisi E, et al. Personality traits in chronic daily headache patients with and without psychiatric comorbidity: an observational study in a tertiary care headache center. *J Headache Pain*. 2013; 4;14(1):22.
13. Silva GP, Nascimento AL, Michelazzo D, et al. High prevalence of chronic pelvic pain in women in Ribeirão Preto, Brazil and direct association with abdominal surgery. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66:1307-1312.

14. Smorgick N, Marsh CA, As-Sanie S, et al. Prevalence of pain syndromes, mood conditions, and asthma in adolescents and young women with endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013;26:171-175.
15. Beghdadi W, Madjene LC, Benhamou M, et al. Mast cells as cellular sensors in inflammation and immunity. *Front Immunol* 2011;2:37.
16. Skaper SD, Facci L, Giusti P. Mast cells, glia and neuroinflammation: partners in crime? *Immunology* 2013 .
17. Nelissen S, Lemmens E, Geurts N, et al. The role of mast cells in neuroinflammation. *Acta Neuropathol* 2013;125: 637-650.
18. Boche D, Perry VH, Nicoll JA. Review: activation patterns of microglia and their identification in the human brain. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013;39(1):3-18.
19. Gureje O, Ademola A, Olley BO. Depression and disability: comparisons with common physical conditions in the Ibadan study of aging. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(11):2033-8.
20. Engeler D, Baranowski AP, Elneil S, et al. Guidelines on Chronic Pelvic Pain. *European Association of Urology* 2012.
21. Lorençatto C, Petta CA, Navarro MJ, et al. Depression in women with endometriosis with and without chronic pelvic pain. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:88-92.
22. Khandker M, Brady SS, Vitonis AF, et al. The influence of depression and anxiety on risk of adult onset vulvodynia. *J Womens Health (Larchmt)* 2011;20:1445-1451.
23. Baranowski AP et al. Diagnostic criteria, classification and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an essic proposal. *European Urology* 2007.
24. Rudick CN, Bryce PJ, Guichelaar LA, et al.(2008) Mast cell-derived histamine mediates cystitis pain. *PLoS One* 2008;3:e2096
25. Hanno P, Andersson KE, Birder L, et al. Chronic pelvic pain syndrome/bladder pain syndrome: taking stock, looking ahead: ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn* 2012;31(3):375-83.
26. Salonia A., Graziottin A. et al. Secondary provoked vestibulodynia in sexually-active women with recurrent uncomplicated urinary tract infections. *J Sex Med.* 2013;10(9):2265-73.
27. Tachawiwat K, Cheewadhanaraks S. Prevalence of irritable bowel syndrome among patients with mild-moderate and severe chronic pelvic pain. *J Med Assoc Thai.* 2012;95(10):1257-60.
28. Cremon C, Carini G, Wang B, et al. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2011;106: 1290-1298.
29. Graziottin A. Psychogenic causes of chronic pelvic pain and impact of chronic pelvic pain on psychological status (including physical and sexual abuse). In: Vercellini P. (Ed), *Chronic pelvic pain in women*, John Wiley & Sons , Chapter 3, 29-39, 2011.
30. Malykhina AP. Neural mechanisms of pelvic organ cross-sensitization. *Neuroscience* 2007;149: 660-672.
31. Sideri M, Murina F, Bianco V, et al. The Role of Vulvoscopy in the Evaluation of Dyspareunia. In A. Goldstein, C. Pukall & I. Goldstein, *Female Sexual Pain Disorders*, 1st edition, Blackwell Publishing, 2009;32-42.
32. Esposito G, Capoccia E, Turco F. et al. Palmitoylethanolamide improves colon inflammation through an enteric glia/toll like receptor 4-dependent PPAR- δ activation. *Gut* 2013 .
33. Crupi R, Paterniti I, Ahmad A, et al. Effects of palmitoylethanolamide and luteolin in an animal model of anxiety/depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2013;12: 989-1001.
34. Dionisi B, Anglana F, Inghirami P, et al. Use of transcutaneous electrical stimulation and biofeedback for the treatment of vulvodynia (vulvar vestibular syndrome): result of 3 years of experience. *Minerva Ginecol.* 2008;60(6):485-91.
35. Gomes and Negrato. Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2014, 6:80-86
36. Graziottin A. Acido alfa-lipoico: farmacologia e indicazioni cliniche in Graziottin A. (a cura di): *Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Menopausa precoce: dal dolore alla salute"*, organizzato dalla fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna –Onlus, Milano 27 marzo 2015, p.131-146 – disponibile su www.alessandragraziottin.it
37. Bertolasi L, Frasson E, Cappelletti JY, et al. Botulinum neurotoxin type A injections for vaginismus secondary to vulvar vestibulitis syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009;114(5):1008-16.
38. Graziottin A. Bertolasi L. Tossina botulinica in ginecologia: vaginismo e comorbilità associate
39. in: Porta M. Bentivoglio A. Cassetta E. (a cura di), *La dose fa la differenza. Il moderno impiego della tossina botulinica tra rimedio e veleno*, Carocci, Roma, 2014, p. 178-195