

Semeiotica del dolore pelvico e sessuale nell'adolescente

Alessandra Graziottin

Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica
H. San Raffaele Resnati, Milano
Presidente, Fondazione Graziottin
per la cura del dolore nella donna – Onlus
www.fondazionegraziottin.org

Quali responsabilità ha il ginecologo quando visita un'adolescente?

Due, sostanziali:

- **intercettare i rischi di salute** che la giovane donna ha in base alla sua storia familiare e personale e ai suoi comportamenti (**prevenzione primaria**): dalle vulnerabilità relative a una sessualità non protetta, con rischi di malattie sessualmente trasmesse e concepimenti indesiderati, all'uso di sostanze (fumo, alcol, droghe); dalla predisposizione a problemi disendocrini e dismetabolici, ai rischi trombotici; dalle irregolarità mestruali al rischio di menopausa precoce; dalle vulnerabilità allergiche all'intolleranza al glutine ("gluten sensitivity"), sino a una franca celiachia. Quest'ultima, se non diagnosticata, predispone a quadri clinici impegnativi sul fronte della salute procreativa e generale, a causa dei complessi malassorbimenti e del progressivo quadro infiammatorio intestinale e sistemico. Non ultimo, ponendo attenzione alle carenze di vitamina D, endemiche nella nostra popolazione anche adolescente, con importanti ripercussioni sul raggiungimento di massa ossea e, tra l'altro, sulla competenza immunitaria;
- **diagnosticare precocemente** i sintomi di patologie già in atto, seppure in fase subclinica o iniziale (**prevenzione secondaria**). Patologie che, se non riconosciute, possono segnare in maniera grave e, a volte, irreparabile, il destino procreativo, sessuale e di salute generale della giovane donna. Tra questi, il sintomo tutt'ora più negletto è il **dolore**.

Per questo la Fondazione Graziottin ha ritenuto di dedicare **un simposio formativo al dolore nell'adolescente**, nell'ambito del prestigioso Congresso Nazionale della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO) di Napoli 2013. Relatori di alto profilo scientifico e clinico analizzeranno le diverse implicazioni del dolore ginecologico, pelvico e sessuale con una struttura scientifica rigorosa basata sull'evidenza, selezionata scegliendo la prospettiva più utile nella pratica ambulatoriale quotidiana. L'obiettivo è offrire un apprendimento conciso ed essenziale, ad alta densità di informazioni e formazione, per condividere un più alto "impact factor" diagnostico e terapeutico sul fronte del dolore ginecologico dell'adolescente.

Infiammazione e dolore: il binomio inquietante

Perché il **dolore**, anche e soprattutto nell'adolescente, è un sintomo essenziale, che non può e non deve essere minimizzato, banalizzato e perduto? Perché è un **semaforo** rosso che si accende sulla **via della sua salute**. Perché è epifenomeno di un'**infiammazione** localizzata, distrettuale (genitale e pelvica) e poi sistemica.

Se non vengono riconosciuti, diagnosticati e curati i **fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento** che causano l'infiammazione genitale e il dolore, la storia naturale di quel processo infiammatorio inarrestato procede con conseguenze pesanti (Graziottin, 2009; Graziottin e Murina, 2011, Beghdadi et Al, 2011):

- l'organo interessato (utero, vestibolo vaginale, vescica, intestino...) viene coinvolto da un'**iperattivazione del sistema immunitario e di difesa**, coordinato dai **mastociti** (Graziottin, 2009, Beghdadi et Al, 2011) e dalle cellule dendritiche, con progressiva **alterazione** prima **funzionale** e poi **morfologica** dell'organo stesso. Il sovertimento della **cito-architettura** tissutale conseguente all'infiammazione persistente – un vero "stato di guerra biologico" – e il parallelo aumento progressivo della sintomatologia dolorosa sono già stati ben documentati in caso di:
 - **endometriosi profonda** (Anaf et al, 2006, 2011, Wang et Al, 2009)
 - **vestibolite vulvare** (o **vestibolodinia provocata**, com'è stata più recentemente definita, perdendo però l'elemento critico infiammatorio ben descritto nel termine precedente) (Bornstein et Al, 2004, 2008);
 - **sindrome della vescica dolorosa** (Larsen et Al, 2008), che, se non diagnosticata e curata, può evolvere in cistite interstiziale;
 - **sindrome dell'intestino irritabile con dolore addominale** (Barbara et Al, 2004, 2007);
- il **Nerve Growth Factor (NGF)** prodotto dai mastociti iperattivati, insieme ad altre neurotrofine, induce la **proliferazione delle terminazioni nervose del dolore**, responsabili poi dell'amplificazione della percezione del dolore (**iperalgisia**), ben

DRAFT COPY – SOLO PER USO PERSONALE

documentata a livello vestibolare, di endometriosi profonda peritoneale (Anaf et al, 2006, 2011, Wang et al, 2009), di vescica e di intestino, nonché del viraggio del dolore da tattile a bruciore urente (**allodinia**) come succede nel caso di **vestibolite vulvare** (Bornstein et Al, 2004, 2008);

- **il processo infiammatorio si estende agli organi vicini ("comorbilità")** per il concorso di fattori diversi:
 - **condivisione di fattori eziopatogenetici in comune:** per esempio **l'iperattività (ipertono) del muscolo elevatore dell'ano**, sia primario, sia secondario, quando sia indotto dall'infiammazione. L'ipertono è presente nel 60% delle pazienti affette da **cistiti recidivanti e da dolore all'inizio della penetrazione** ("dispareunia introitale") (Salonia et Al, 2013). In parallelo, in caso di **stipsi ostruttiva**, il 40-60% delle donne lamenta anche dispareunia introitale e cistiti. Dal punto di vista disendocrino un altro importante fattore predisponente è la carenza estrogenica, in caso di amenorrea primaria o secondaria, perché predispone alla secchezza vaginale e alla dispareunia introitale;
 - **estensione del processo infiammatorio mastocitario in ambito locoregionale**, come la diffusione dell'onda indotta dal lancio di un sasso in uno stagno, e come succede in ogni stato di guerra. Le truppe in assetto bellico (i mastociti) interessano anche territori vicini, con:
 - progressiva **alterazione dei biofilm** locoregionali: mucosi, cutanei, endovesicali, intestinali;
 - **"cross-sensitizzazione"**: con coinvolgimento di **organi innervati dagli stessi nervi** (Ustinova et Al, 2007), ricordando che la degranulazione mastocitaria può essere indotta anche per via nervosa e da stress, e/o con coinvolgimento mediato da citochine (Ustinova et Al, 2010; Fitzgerald et Al, 2013);
 - **alterazioni delle funzioni di barriera**, per esempio a **livello intestinale** ("leaky gut syndrome"), con aumentata permeabilità ad allergeni e germi patogeni, che predispongono poi a intolleranze alimentari, malassorbimenti, cistiti recidivanti e/o vaginiti da saprofiti patogeni quali l'E.Coli;
 - **alterazioni tissutali, prima funzionali poi morfologiche**. In caso di endometriosi pelvica extra genitale, per esempio, è stata ben documentata la presenza di infiammazione endometriale e ridotta fertilità, anche alla PMA, anche in assenza di adenomiosi dimostrabile;
 - **estensione dell'infiammazione a livello cerebrale ("neuro-infiammazione")** (Nelissen et Al, 2013), con coinvolgimento della microglia (Yuan et Al, 2010), che può essere considerata come l'equivalente del mastocita a livello del Sistema Nervoso Centrale. Questo processo si realizza quando l'infiammazione persiste a livello periferico e il cervello viene progressivamente inondato dalle citochine infiammatorie per via plasmatica e dai segnali del dolore prodotti in periferia, veicolati dalle fibre del dolore, "deprimendo" in senso reale e funzionale l'attività cerebrale (Loftis et Al, 2010). In parallelo, l'iperattivazione della microglia determina anche un incremento della produzione intracerebrale di citochine infiammatorie.
La **neuroinfiammazione** determina:
 - un **progressivo abbassamento della soglia centrale del dolore**, con aumento della sensibilità a stimoli di minore intensità;
 - la comparsa o il peggioramento di **ansia e depressione**. Oggi sappiamo che questi disturbi "affettivi", a torto considerati solo psicogeni, essere anche essere **causati/peggiorati sia dalle citochine** prodotte dai mastociti nei tessuti infiammati e che arrivano al cervello per via plasmatica (Raison et Al, 2006, Loftis et Al, 2010, Nelissen et Al, 2013), sia **da iperattività infiammatoria** della microglia intramidollare e intracerebrale. Queste **modificazioni infiammatorie** concorrono alla **depressione** e **amplificano la percezione del dolore** (da tre a quasi otto volte): «Quando il sistema immunitario soggioga il cervello», come titola un bell'articolo di Dantzer et Al (2008). In più, ansia e depressione ingravescenti predispongono a comportamenti disadattativi (fino al "catastrofismo") nei confronti della patologia primaria e del dolore: «non ne uscirò più», «non guarirò più», «sono troppo sfortunata» (Graziottin, 2013);
 - **l'aumento dello stress biologico**, indotto dalla patologia primaria, dalla cronicizzazione del dolore e/o da fattori contestuali o relazionali, concorre a peggiorare l'infiammazione periferica e la neuro-infiammazione. Lo stress concorre infatti in modo diretto ad aumentare la degranulazione mastocitaria, grazie alla presenza di recettori per il Corticotrophin Releasing Factor (CRF), grande mediatore biologico dello stress, sulla parete mastocitaria (Cao et Al, 2005). E' questo il correlato biologico dell'affermazione: «Quando sono stressata sento più dolore» o «Quando sono stressata i miei sintomi peggiorano»: affermazioni che non indicano affatto che la donna "inventa il dolore", o che "il dolore è tutto nella sua testa", ma che lo stress concorre a peggiorare l'infiammazione, periferica e centrale, attraverso precisi meccanismi biologici.

Quali sono i sintomi dolorosi di assoluta emergenza nell'adolescente?

Meritano immediata attenzione (**Tab. 1**):

1. Il dolore relativo al ciclo mestruale e le sue comorbilità:

- **il dolore mestruale ("dismenorrea")**, quando patologico, ossia quando **interferisce con le normali attività quotidiane**: può essere epifenomeno di cicli abbondanti (che lo aumentano di quasi cinque volte), di endometriosi o di entrambi;
- **il dolore ovulatorio**, specie se associato a dismenorrea, è suggestivo di una possibile endometriosi che sarebbe auspicabile intercettare in fase ancora subclinica;

DRAFT COPY – SOLO PER USO PERSONALE

- il **dolore alla defecazione** ("dischezia"), specie se limitato alla fase mestruale, perché suggestivo di localizzazioni endometriose a livello di ampolla rettale e/o di setto retto vaginale;
- ogni **dolore, pelvico ed extrapelvico, a ricorrenza periodica**: in tal caso un elemento diagnostico prezioso e a costo zero è il **diario del dolore centrato sul ciclo** (dal primo giorno di un ciclo al primo del successivo, da ripetere per tre mesi), chiedendo alla paziente di indicare sul foglio quadrettato giorno, durata in ore e intensità (da zero a 10) del dolore che lamenta. E' così possibile diagnosticare anche localizzazioni peculiari dell'endometriosi, per esempio lungo il decorso dello sciatico (con lombosciatalgia catameniale), vescicale (con ematuria catameniale) e così via.

2. Il dolore sessuale e le sue comorbidità:

- il **dolore all'inizio della penetrazione** ("dispareunia introitale"): suggestivo anzitutto di ipertono del muscolo elevatore e/o di vestibolite vulvare (o vestibolodinia provocata), evocabile con la pressione elettiva con cotton fioc ("swab test"), o col dito, alle ore 5 e 7 dell'introito vaginale (tra bordo esterno dell'imene o dei suoi residui e l'entrata vaginale), se si consideri l'entrata vaginale come il quadrante di un orologio; con possibile diffusione alle ore 6 quando l'introito è diffusamente infiammato, specie in caso di comorbidità con candidiasi recidivante (da *Candida albicans*, glabrata, krusei, tropicalis, pseudotropicalis... nonché da *Malassezia*); e con dolore acuto alle 12 del vestibolo vaginale quando vi sia comorbidità con dolore uretrale ("uretralgia", spontanea o provocata dalla minzione e/o dal rapporto); investigando in parallelo la possibile comorbidità con stipsi ostruttiva e sindrome del colon irritabile (Shultz et Al, 2005; Landry e Bergeron, 2009; Van Lankveld et Al, 2010, Graziottin e Murina, 2011);
- il **dolore alla penetrazione profonda** ("dispareunia profonda"): nell'adolescente può essere il primo sintomo di: (Graziottin 2006)
 - **endometriosi**, specie se a localizzazione profonda, nei ligamenti utero sacrali e/o nel fornice vaginale posteriore e/o al setto retto-vaginale, al terzo superiore. Attenzione: nelle forme iniziali dell'adolescenza, l'**endometriosi** in questa sede può non essere (ancora) evidenziabile con l'ecografia, la risonanza magnetica, la laparoscopia o il Ca 125. Non perché "non c'è niente", come a torto spesso si dice, negando la verità biologica del dolore e dell'infiammazione che lo sottende, ma perché si tratta di lesioni "sottosoglia", ossia di dimensioni ancora **al di sotto della soglia di detezione con gli attuali mezzi di indagine**. Una lesione di 2 mm³ può non essere (ancora) visibile: tuttavia contiene già 100-200.000 cellule endometriose e mastociti in grado di scatenare una forte reazione infiammatoria e una parallela attivazione delle fibre del dolore, tanto più severa quanto più numerosi sono i micro insediamenti endometriosi. Seppur ancora invisibile, può tuttavia dar segno di sé col **dolore acuto elettivo**, sovrapponibile a quello percepito nel rapporto, alla penetrazione profonda, evocabile con la **nessa in tensione dei ligamenti uterosacrali** durante la visita ginecologica: ecco perché una accurata semeiologia è essenziale! E' proprio il non ascolto dei primi segnali di dolore che spiega il ritardo diagnostico di 9-11 anni tra sintomi di endometriosi (dismenorrea, dispareunia profonda, dolore pelvico ciclico e poi cronico) e diagnosi corretta;
 - **malattia infiammatoria pelvica** (Pelvic Inflammatory Disease, PID), in aumento per l'aumentata vulnerabilità a malattie sessualmente trasmesse (MST, specie da *Chlamydia Trachomatis* e/o *Gonococco*) dato l'aumento della precocità e promiscuità sessuale non protetta. Possibilità che va sempre inclusa nella diagnosi differenziale del dolore pelvico profondo, spontaneo o provocato dal rapporto o dalla visita;
 - **dolore pelvico cronico**, epifenomeno di endometriosi trascurata e/o di comorbidità infiammatorie importanti tra sindrome dell'intestino irritabile, sindrome della vescica dolorosa/cistite interstiziale, vulvodinia, o di PID.
- il **dolore uretro-vescicale dopo rapporto** fino alla franca **cistite dopo rapporto** ("**post-coitale**"): costituiscono il 50-60% delle cistiti recidivanti (Graziottin e Murina, 2011). Ben il **60%** delle cistiti recidivanti presenta a sua volta una **documentata comorbidità con la dispareunia introitale e la vestibolodinia provocata** (Peters et Al, 2007; Salonia et Al, 2013). Spesso i sintomi di dolore sessuale compaiono nell'adolescenza e anticipano i problemi vescicali (Peters et Al, 2007). Il ginecologo può essere il primo medico a cogliere correttamente questa comorbidità, a riconoscerla e correggerla i fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento di entrambe le patologie, con cura completa dei sintomi dolorosi vescicali, sessuali e ginecologici e dell'infiammazione che li sottende.

3. Il dolore addominale:

- **a genesi intestinale:**
 - **sindrome (infiammatoria) del colon irritabile**: a torto considerato "psicogeno", è invece un quadro fortemente caratterizzato in senso biologico dall'infiammazione della parete intestinale (Barbara et Al, 2004, 2007). Infiammazione che può essere scatenata da fattori genetici, da cui spesso dipendono le intolleranze e le allergie alimentari; da disbiosi intestinali conseguenti a infezioni esogene o ad alterazioni endogene, cui conseguono iperproduzione di gas, meteorismo, coliche addominali di varia intensità, alterazioni dell'alvo (diarrea e stipsi), alterazioni dell'integrità di barriera della parete intestinale, con passaggio al torrente circolatorio di allergeni e micro-organismi patogeni;
 - **intolleranza al glutine** (dalla "gluten sensitivity" alla franca celiachia): se non viene rimosso completamente il glutine dalla dieta, la reazione infiammatoria a livello di parete intestinale comporta un passaggio progressivo da un quadro funzionale ad alterazioni organiche fino alla scomparsa dei villi intestinali, con malassorbimento ingravescente. L'attivazione eccessiva di un sistema immunitario che "sbaglia bersaglio" (auto-immunità) può

DRAFT COPY – SOLO PER USO PERSONALE

estendersi a organi diversi: per esempio, con comparsa in parallelo di anticorpi contro l'ovaio che aumentano il rischio di infertilità e menopausa precoce;

- **intolleranza al lattosio:** la mancanza dell'enzima lattasi rende problematica la digestione del lattosio e **facilita** infiammazioni della parete intestinale. L'eliminazione di latte e derivati dalla dieta riduce significativamente l'infiammazione e il dolore addominale. Attenzione tuttavia a garantire un'adeguata introduzione di calcio giornaliera, mediante integratori che forniscano circa 1000 mg di calcio al dì, meglio se in somministrazioni frazionate, a stomaco pieno;
- **in comorbidità con endometriosi, PID e dolore pelvico cronico.** Il gastroenterologo preparato può essere il primo a far diagnosi di endometriosi, in caso di localizzazione intestinale e/o quando il quadro doloroso ginecologico e pelvico è stato troppo a lungo negletto.

4. Il dolore addomino-pelvico e/o sessuale dopo abusi o violenze:

Solo il 3% dei ginecologici chiede sistematicamente ad ogni paziente se abbia subito molestie, abusi o violenze. Eppure questi eventi possono comportare conseguenze pesanti per la salute, anche a lungo termine. Tra queste, sono frequenti:

- **la sindrome post-traumatica da stress e correlati infiammatori:** abusi e violenze fisiche e sessuali contribuiscono alla sindrome post-traumatica da stress, caratterizzata da ansia, depressione, sintomi psicosomatici, infiammazione generalizzata e neuro infiammazione, anche dopo anni dall'evento traumatico. Infiammazione, stress e depressione possono contribuire al dolore pelvico e addominale;
- **l'ipertono del muscolo elevatore e dispareunia introitale dopo abuso:** studi recenti controllati hanno dimostrato come, dopo l'abuso sessuale nell'adolescenza, anche in pazienti che abbiano fatto un'adeguata e prolungata psicoterapia di supporto, siano comunque presenti sintomi sessuali e, in particolare, **dolore all'inizio della penetrazione per la presenza di un'ipertono difensivo del muscolo elevatore dell'ano conseguente alla violenza** (Postma et Al, 2013). Questo dato indica bene che accanto al lavoro psicologico è indispensabile un'accurata semeiologia del dolore pelvico e **una terapia specifica, fisioterapia, per rilassare il muscolo elevatore ipercontratto.**

Il dolore negletto: è omissione di soccorso?

Infiammazione e dolore cronici condizionano quindi in modo pesantissimo le basi biologiche della **salute fisica, psichica e sessuale, con due aggravanti: quando iniziano precocemente**, fin dall'adolescenza, e quando interessano **l'apparato genitale e, di conseguenza, la sfera procreativa e sessuale.**

Al punto che la mancata o ritardata diagnosi, con tutte le conseguenze che ne derivano, potrebbe costituire una vera e propria **"omissione di soccorso"**, ancora più grave se compiuta dalla figura professionale del medico, che ha la massima responsabilità di aiuto tempestivo, diagnostico e terapeutico.

Nella pratica ambulatoriale quotidiana è quindi indispensabile dedicare **un'attenzione speciale al sintomo dolore nelle sue diverse declinazioni: genitali, sessuali, vescicali, intestinali, pelviche e addominali nonché alle possibili comorbidità sistemiche (per esempio fibromialgia e sindrome della fatica cronica) e affettive (ansia e depressione)** (Raison et Al, 2006, Loftis et Al, 2010, Nickell et Al, 2010, Graziottin, 2011, Nelissen et Al, 2013).

Attenzione precoce e al contempo garbata e rispettosa, per aiutare molte giovani donne a chiedere aiuto, superando le difficoltà che esse stesse hanno nel riconoscere che i loro sintomi non sono normali («anche tutte le mie amiche hanno dolore all'inizio del rapporto»...) (Donaldson e Meana, 2011).

Prospettive terapeutiche

La diagnosi accurata dei fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento del dolore consentirà di disegnare una terapia multifattoriale e multisistemica personalizzata. Essa si basa su alcuni principi che possono poi essere arricchiti e integrati nella singola paziente:

- **rimozione dei fattori etiologici** che causano l'infiammazione genitale e pelvica e la mantengono;
- terapie farmacologiche specifiche:
 - la **terapia contraccettiva con estradiolo valerato e dienogest**, anche in regime continuo, togliendo le due compresse placebo, consente di ridurre drasticamente quantità e durata del ciclo, o di rimuoverlo in modo temporaneo e reversibile, riducendo drasticamente infiammazione, dolore e progressione dell'endometriosi;
 - la terapia **progestinica con solo dienogest** (approvato da solo per la cura dell'endometriosi) è un'opzione valida per ridurre dismenorrea e comorbidità associate;
 - la **modulazione dell'iperattività mastocitaria con palmitoiletanolamide (PEA) e polidatina** può concorrere a ridurre l'infiammazione tissutale e la neuro infiammazione, con riduzione non solo del dolore e dei sintomi affettivi associati (ansia e depressione), in caso per esempio di dismenorrea, ma anche delle alterazioni funzionali che, se persistenti, possono tradursi in danni organici progressivi, come succede nell'endometriosi, nella vestibolite vulvare (Murina et Al, 2013) e nella sindrome della vescica dolorosa;
 - **terapia antimicotica ben strutturata** (Graziottin e Murina, 2011), in caso di comorbidità con candidiasi recidivante;

Semeiotica del dolore pelvico e sessuale nell'adolescente

Abstract book, Simposio su "Il dolore ginecologico nell'adolescente: prevenzione e cura", organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus nell'ambito dell'88° Congresso Nazionale della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO), Napoli, 7 ottobre 2013

DRAFT COPY – SOLO PER USO PERSONALE

- terapia **antibiotica mirata** in caso di PID;
- **terapia antidepressiva o ansiolitica**, su valutazione del collega psichiatra, quando indicato;
- **terapia farmacologica specialistica**, su valutazione del collega urologico o gastroenterologo, se indicata.
- **fisioterapia, con biofeedback di rilassamento, in caso di ipertono del muscolo elevatore** (Graziottin, 2007), associato a dispareunia introitale, cistiti recidivanti e/o sindrome della vescica dolorosa, stipsi ostruttiva ma anche in caso di esiti dolorosi di violenze e abusi sessuali (vestibolodinia provocata, dispareunia introitale);
- **psicoterapia**, in caso di abuso ma anche quando il peso di infiammazione e dolore, specie se cronici, suggeriscono un aiuto specifico per dare parole al dolore;
- **stili di vita più sani**: rispetto del sonno (otto ore per notte), movimento fisico quotidiano (almeno un'oretta di camminata veloce al giorno), alimentazione sana, eliminazione di fumo, alcol e droghe, peso corporeo adeguato possono concorrere a ridurre lo stato infiammatorio e il dolore, riducono l'ansia e la depressione, migliorano la risposta adattativa. Non ultimo, educano l'adolescente a stare meglio attraverso quella disciplina di vita che è parte essenziale di un progetto di salute vincente e di lungo respiro.

Conclusioni

Il ginecologo attento al dolore nella giovane donna è il medico più affidabile nel tutelare la sua salute nell'intero arco della vita. Può infatti stabilire un'**alleanza terapeutica** che attraverso il **rispetto della verità del dolore** ridia all'adolescente fiducia in se stessa e fiducia nel futuro, aiutandola nel contempo a una progressiva e luminosa assunzione di responsabilità verso la propria vita.

Bibliografia essenziale

Anaf V, Chapron C, El Nakadi I, De Moor V, Simonart T, Noël JC. Pain, mast cells, and nerves in peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2006;86(5):1336-43.

Anaf V, El Nakadi I, De Moor V, Chapron C, Pistofidis G, Noel JC. Increased nerve density in deep infiltrating endometriotic nodules. *Gynecol Obstet Invest*. 2011;71(2):112-7.

Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004;126(3):693-702.

Barbara G, Wang B, Stanghellini V, de Giorgio R, Cremon C, Di Nardo G, Trevisani M, Campi B, Geppetti P, Tonini M, Bunnett NW, Grundy D, Corinaldesi R. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2007;132(1):26-37.

Bornstein J, Goldschmid N, Sabo E. Hyperinnervation and mast cell activation may be used as histopathologic diagnostic criteria for vulvar vestibulitis. *Gynecol Obstet Invest*. 2004;58(3):171-8.

Bornstein J, Cohen Y, Zarfati D, Sela S, Ophir E. Involvement of heparanase in the pathogenesis of localized vulvodynia. *Int J Gynecol Pathol*. 2008;27(1):136-41

Cao J, Papadopoulou N, Kempuraj D, Boucher WS, Sugimoto K, Cetrulo CL, Theoharides TC. Human mast cells express corticotropin-releasing hormone (CRH) receptors and CRH leads to selective secretion of vascular endothelial growth factor. *J Immunol*. 2005;174(12):7665-75.

Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008 ;9(1):46-56.

Fitzgerald JJ, Ustinova E, Koronowski KB, de Groat WC, Pezzone MA. Evidence for the role of mast cells in colon-bladder cross organ sensitization. *Auton Neurosci*. 2013;173(1-2):6-13.

Graziottin A. Sexual pain disorders: dyspareunia and vaginismus. Porst H, Buvat J. (Eds), ISSM (International Society of Sexual Medicine) Standard Committee Book, Standard practice in Sexual Medicine, Oxford, Blackwell, 2006, 342-350. Available at: www.alessandragraziottin.it

Graziottin A. Female sexual dysfunction: Treatment. Bø K, Berghmans B, Mørkved S, Van Kampen M. (Eds), Evidence-Based Physical Therapy For The Pelvic Floor - Bridging Science and Clinical Practice, Oxford, Elsevier, 2007, 277-287. Available at: www.alessandragraziottin.it

Graziottin A. Mast cells and their role in sexual pain disorders. Goldstein A, Pukall C, Goldstein I. (Eds), Female Sexual Pain Disorders: Evaluation and Management, Blackwell Publishing, 2009, 176-179. Available at: www.alessandragraziottin.it

Graziottin A, Murina F. *Vulvodinia* Springer Verlag, Milano, 2011

Semeiotica del dolore pelvico e sessuale nell'adolescente

Abstract book, Simposio su "Il dolore ginecologico nell'adolescente: prevenzione e cura",
organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus
nell'ambito dell'88° Congresso Nazionale della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO), Napoli, 7 ottobre 2013

DRAFT COPY – SOLO PER USO PERSONALE

- Graziottin A. Psychogenic causes of chronic pelvic pain, and its impact on psychological status. Vercellini P. (Ed), Chronic pelvic pain, Wiley-Blackwell, 2011, 29-30.
- Graziottin A. Mastcell, chronic inflammation, pain and depression. Proceedings of the 15th World Congress of Human Reproduction, Venice March 14-17, 2013, Roma, CIC Edizioni Internazionali (in press).
- Landry T, Bergeron S. How young does vulvo-vaginal pain begin? Prevalence and characteristics of dyspareunia in adolescents. *J Sex Med* 2009;6:927-35.
- Larsen MS, Mortensen S, Nordling J, Horn T. Quantifying mast cells in bladder pain syndrome by immunohistochemical analysis. *BJU Int.* 2008;102(2):204-7;
- Loftis JM, Huckans M, Morasco BJ. Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: current theories and novel treatment strategies. *Neurobiol Dis.* 2010;37(3):519-33.
- Murina F, Graziottin A, Felice R, Radici G, Tognocchi C. Vestibulodynia: synergy between palmitoylethanolamide + transpolidatin and transcutaneous electrical nerve stimulation. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2013 Apr, 17 (2): 111-6
- Nelissen S, Lemmens E, Geurts N, Kramer P, Maurer M, Hendriks J, Hendrix S. The role of mast cells in neuroinflammation. *Acta Neuropathol.* 2013;125(5):637-50.
- Nickel JC, Tripp DA, Pontari M, Moldwin R, Mayer R, Carr LK, Doggweiler R, Yang CC, Mishra N, Nordling J. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome and associated medical conditions with an emphasis on irritable bowel syndrome, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Urol* 2010;184:1358-63.
- Peters KM, Killinger KA, Carrico DJ, Ibrahim IA, Diokno AC, Graziottin A. Sexual function and sexual distress in women with interstitial cystitis: a case control study. *Urology* 70 (3), 543-547, 2007
- Postma R, Bicanic I van der Vaart H, Laan E. Pelvic floor muscle problem mediate sexual problems in young adult rape victims *JSM* 2013 May 16 [Epub ahead of print]
- Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006;27(1):24-31.
- Salonia A, Clementi MC, Graziottin A, et al. Secondary provoked vestibulodynia in sexually-active women with recurrent uncomplicated urinary tract infections, *JSM* 2013 (in press)
- Shultz WW, Basson R, Binik Y, Eschenbach D, Wesselman U, Van Lankveld J. Women's sexual pain and its management. *J Sex Med* 2005;2:301-16.
- Ustinova EE, Fraser MO, Pezzone MA. Cross-talk and sensitization of bladder afferent nerves. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(1):77-81.
- Ustinova EE, Gutkin DW, Pezzone MA. Sensitization of pelvic nerve afferents and mast cell infiltration in the urinary bladder following chronic colonic irritation is mediated by neuropeptides. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;292(1):F123-30
- Van Lankveld J, Granot M, Shultz WW, Binik Y, Wesselman U, Pukall C, Bohm-Starke N, Achtrari C. Women's sexual pain disorders. *J Sex Med* 2010;7:615-31.
- Wang G, Tokushige N, Markham R, Fraser IS. Rich innervation of deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod.* 2009; 24(4):827-34.
- Yuan H, Zhu X, Zhou S, Chen Q, Zhu X, Ma X, He X, Tian M, Shi X. Role of mast cell activation in inducing microglial cells to release neurotrophin. *J Neurosci Res.* 2010;88(6):1348-54.

TAB. 1 Sintomi dolorosi cardinali nell'adolescente

1. Il dolore relativo al ciclo mestruale e le sue comorbilità:

- il dolore mestruale ("dismenorrea")
- il dolore ovulatorio
- il dolore alla defecazione ("dischezia")
- ogni dolore, pelvico ed extrapelvico, a ricorrenza ciclica (inclusi dolori associati a PMS)

2. Il dolore sessuale e le sue comorbilità:

- il dolore all'inizio della penetrazione ("dispareunia introitale")
- il dolore alla penetrazione profonda ("dispareunia profonda"), suggestivo di:
 - endometriosi
 - malattia infiammatoria pelvica (Pelvic Inflammatory Disease, PID)

Graziottin A.

Semeiotica del dolore pelvico e sessuale nell'adolescente

Abstract book, Simposio su "Il dolore ginecologico nell'adolescente: prevenzione e cura",
organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus
nell'ambito dell'88° Congresso Nazionale della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO), Napoli, 7 ottobre 2013

DRAFT COPY – SOLO PER USO PERSONALE

- dolore pelvico cronico
- il dolore uretrale/vescicale dopo rapporto, fino a franca cistite ("post-coitale")

3. Il dolore addominale:

- a genesi intestinale:
 - malattia (infiammatoria) del colon irritabile
 - intolleranza al glutine (dalla "gluten sensitivity" alla franca celiachia)
 - intolleranza al lattosio
- in comorbilità con endometriosi, PID e dolore pelvico cronico

4. Il dolore addomino-pelvico e/o sessuale dopo abusi o violenze:

- sindrome post traumatica da stress e correlati infiammatori
- ipertono del muscolo elevatore e dispareunia introitale dopo abuso