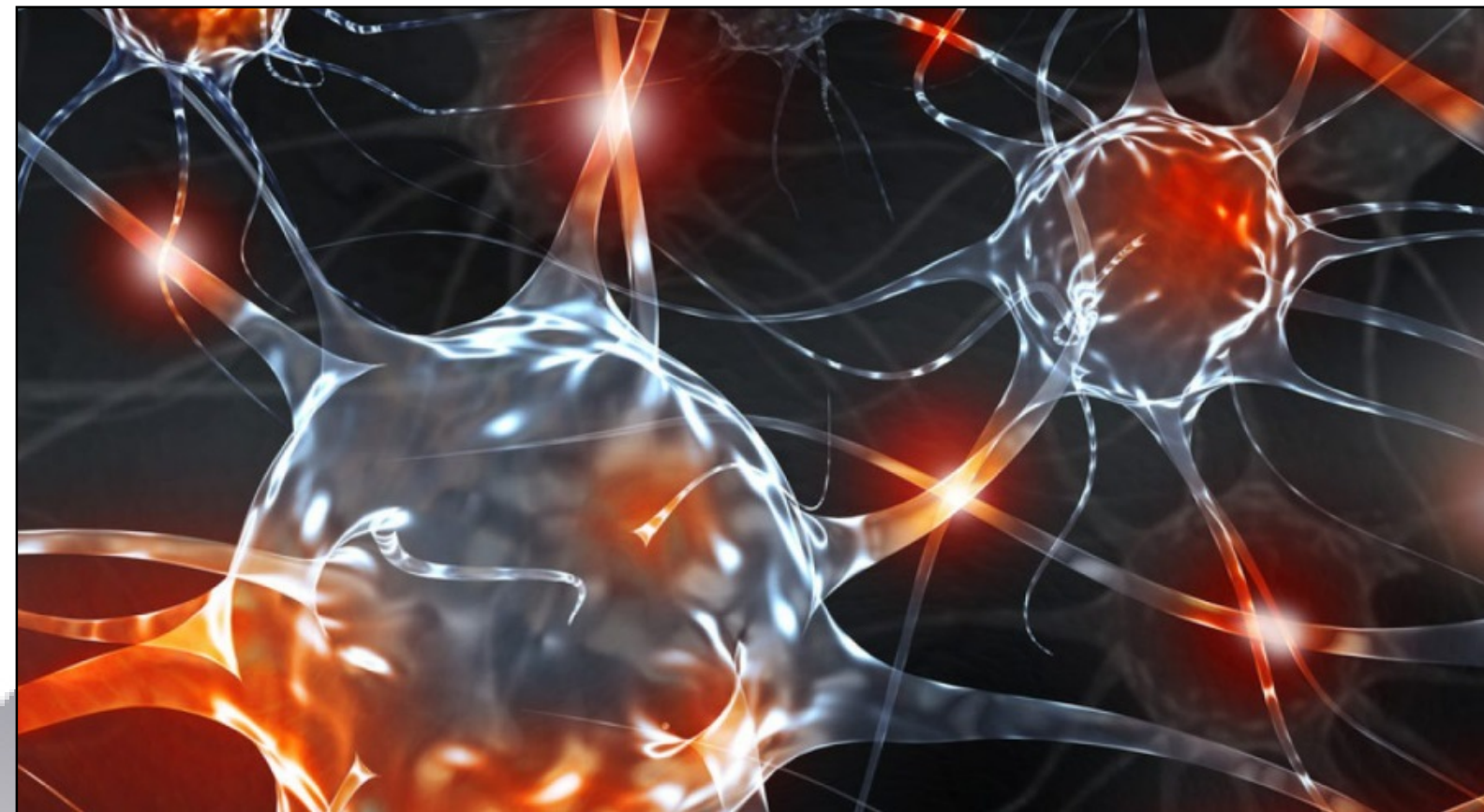


Diagnosi e terapia del dolore pelvico cronico: dove siamo nel 2023?



Dr.med. Francesco Cappellano, MD, FEBU

Dipartimento di Urologia (Direttore Prof. A. Gallina)

Responsabile Servizio Trasversale di Urodinamica e Urologia Funzionale

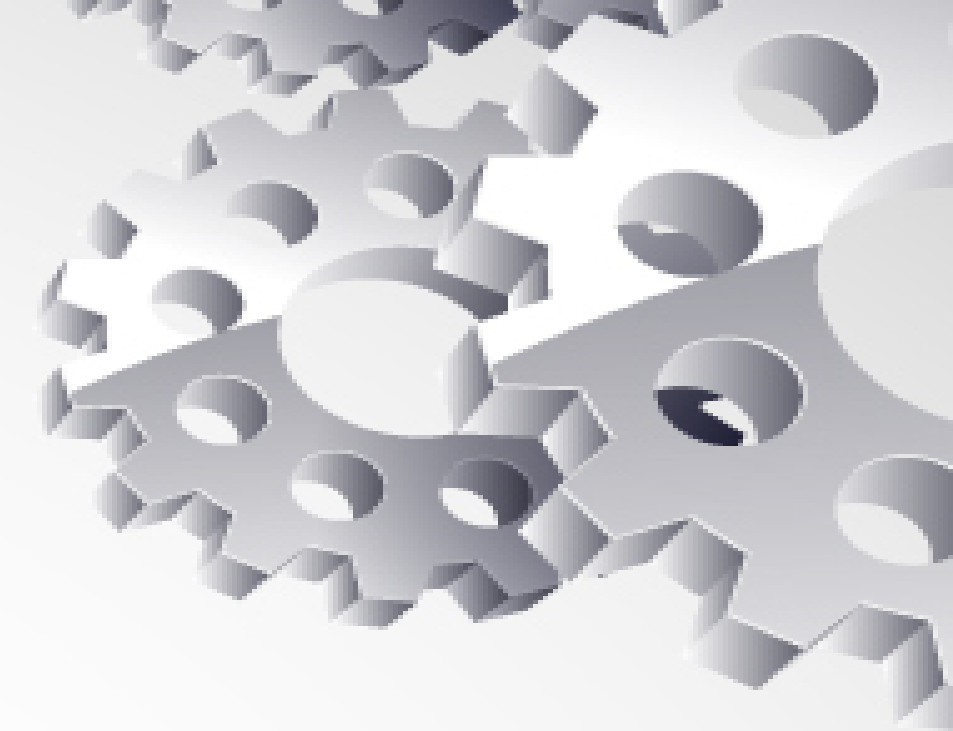
L'inizio ...



"I hope you're not going to be like the twenty incompetent doctors who couldn't find anything wrong with me."

DEFINITIONS

ACUTE vs CHRONIC PAIN



ACUTE PAIN

Occurs in conjunction with autonomic reflex responses and associated with signs of inflammation and infection.

Symptom of underlying tissue injury and disease.
It is a protective mechanism.

CHRONIC PAIN

In contrast doesn't have such physiologic role ,
it is itself not a symptom, but a disease lasting 6
months or longer.

Is characterized by psychological, affective and
behavioral responses that differ from acute pain.

DEFINIZIONE



- Chronic pelvic pain syndrome is the occurrence of CPP when there is no proven infection or other obvious local pathology that may account for the pain.
- It is often associated with negative cognitive, behavioral, sexual or emotional consequences, as well as with symptoms suggestive of lower urinary tract, sexual, bowel or gynecological dysfunction.

PREVALENZA



- Difficile da definire perché è una condizione ancora poco studiata...

Dalpiaz et al, BJU Int. 2008

- Sottovalutata !
- Alcuni medici liquidano il problema come psicologico
- Le donne colpite sono riluttanti a discutere del loro problema
- Molti casi non vengono diagnosticati o mal diagnosticati dopo aver cercato assistenza

Edwards et al, Am J Obstet Gynecol 200



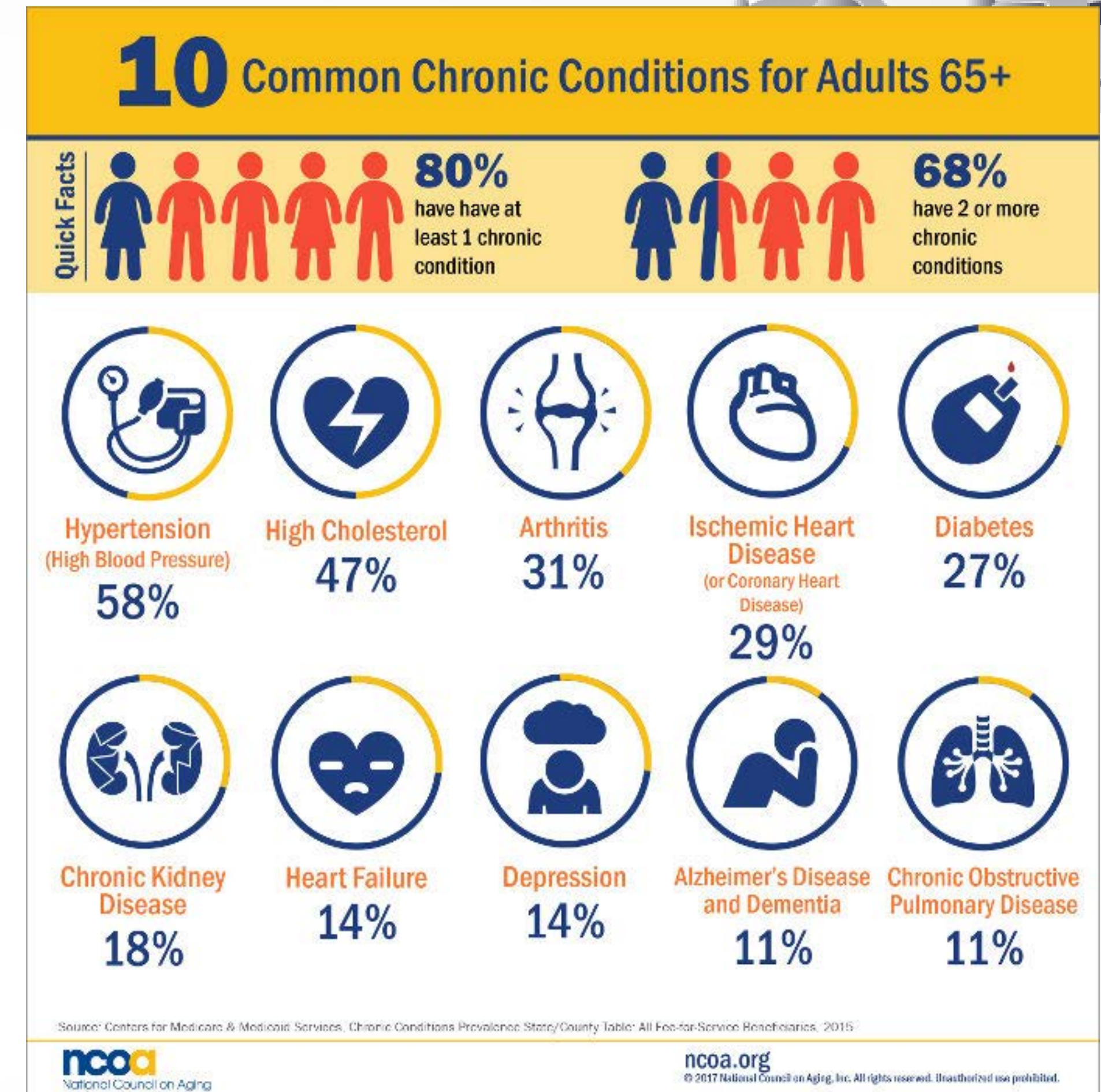
EPIDEMIOLOGIA



- La prevalenza del dolore pelvico cronico è approssimativamente tra il 4 e il 16 % delle donne.
- Il 35 % dei pazienti con CPP ha una concomitante sindrome dell'intestino irritabile .
- Si stima che il 61% delle donne con CI/PBS abbia un dolore pelvico cronico
- Quasi il 50 % delle donne con endometriosi soffre di dolore pelvico cronico.
- Solo 1/3 delle donne che soffrono di dolore pelvico cronico cercano cure mediche

EPIDEMIOLOGIA

- Il CPP è un problema comune. Colpisce circa 1 donna su 7.
- In uno studio su donne in età riproduttiva nelle pratiche di assistenza primaria, il tasso di prevalenza del dolore pelvico riportato è stato del 39%.
- Di tutte le consultazioni ginecologiche, il 10% è per il dolore pelvico.
- Il CPP può portare a sofferenze prolungate, problemi coniugali o familiari, perdita del lavoro, disabilità e varie reazioni mediche avverse dalla terapia permanente.



Mathias SD, Kuppermann M, Liberman RF, et al. Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates. Obstet Gynecol. 1996 Mar. 87(3):321-7

Jamieson DJ, Steege JF. The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, and irritable bowel syndrome in primary care practices. Obstet Gynecol. 1996 Jan. 87(1):55-8.

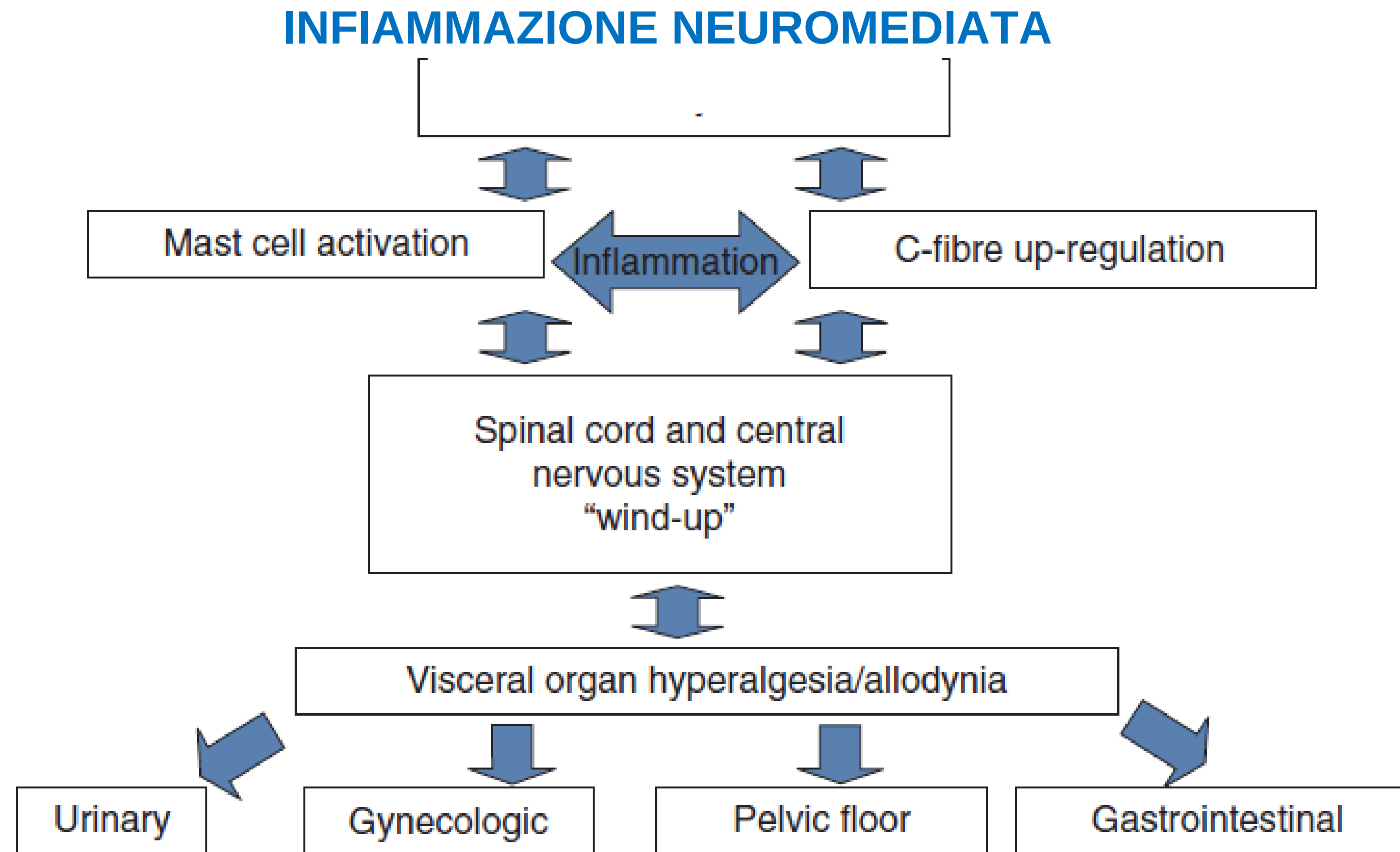
Reiter RC. A profile of women with chronic pelvic pain. Clin Obstet Gynecol. 1990 Mar. 33(1):130-



Leggenda Indiana dei 6 ciechi e l'elefante

Fisiopatologia integrata del CPP

Stress, danni ai nervi, lesioni ai tessuti, infiammazione



Meccanismi neuronali del CPP

- Elbadawi e Light hanno proposto l'infiammazione neurogena come fattore scatenante in questa malattia
- Quando vengono attivate da eventi nocivi come la nocicezione, le fibre C non solo trasmettono informazioni al SNC (funzione afferente), ma possono anche rilasciare la sostanza P, CGRP, tachichinine, somatostatina, ossido nitrico e altri fattori nell'ambiente locale (funzione efferente).
- Una volta attivate, le fibre C possono sensibilizzarsi, il che significa che non rimangono silenti anche dopo la risoluzione dell'infiammazione

(Gebhart, 1999)

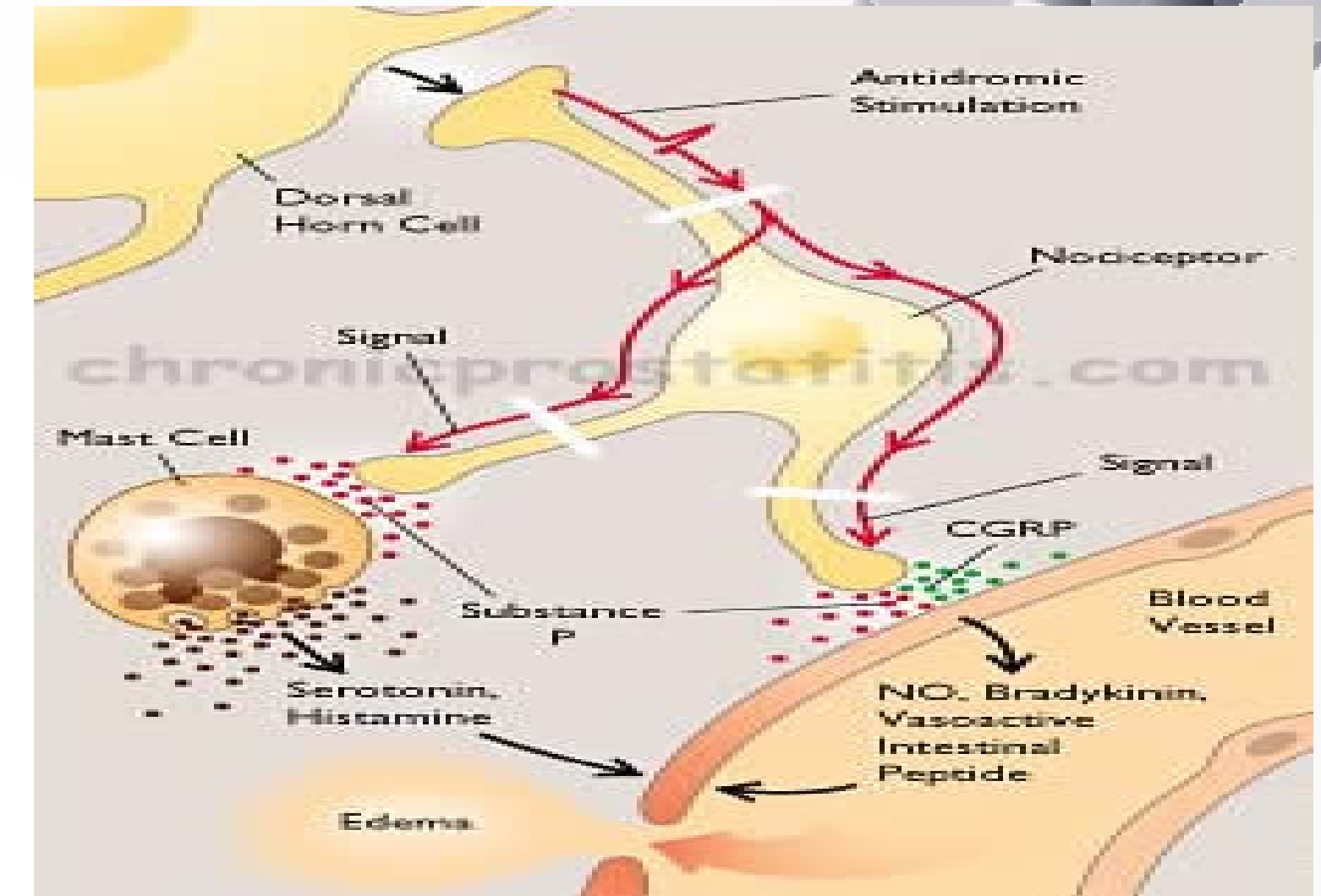


Table 2

Grade of recommendation for the proposed mechanisms of interstitial cystitis based on assessment according to the Oxford system.

Proposed aetiology	Grade of recommendation
(1) Inflammation	A
(2) Mast cell activation	A
(3) GAG layer defects	B
(4) Antiproliferative factor	B
(5) Autoimmune mechanisms	C
(6) Infection	A
(7) Neurobiology	B
(8) Genetics	B
(9) Nitric oxide metabolism	C

Explanation of grades: (A) Clinical studies of good quality and consistency that include at least one randomised trial; (B) well-conducted clinical studies without randomised trials; (C) absence of directly applicable clinical studies of good quality.

CPPS

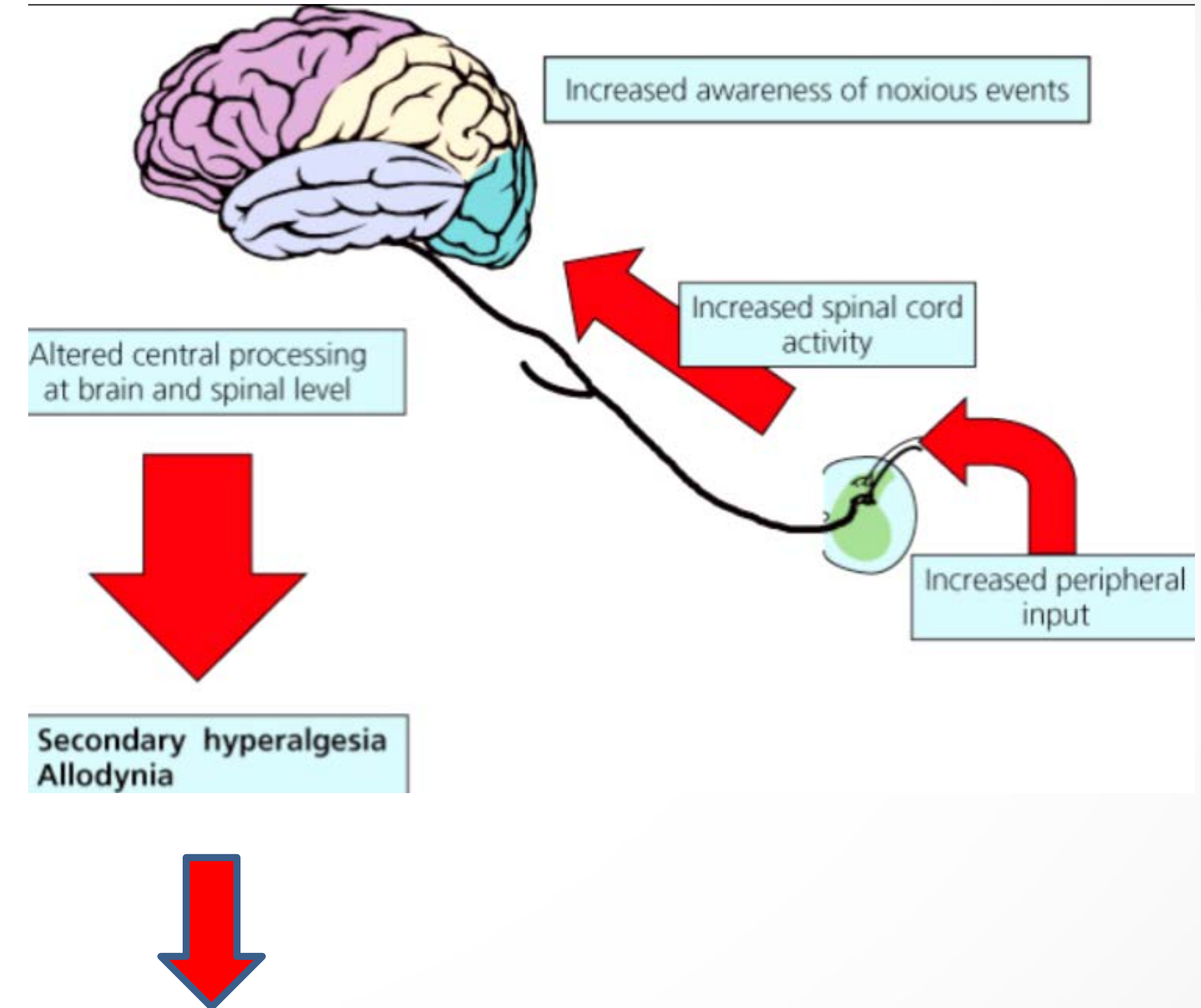
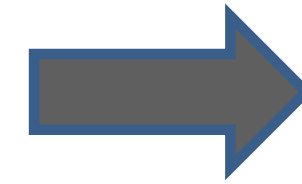


Condition	Autonomic Dysfunction	Increased Nerve Fibers	Increased Mast Cells	Symptoms Worse with Stress
CRPS	X		X	X
IC	X	X	X	X
Chronic Prostatitis	No data	No data	X	X
IBS	X	X	X	X
Neurogenic Appendicopathy	No data	X	X Enterochromaffin cell	X
Chronic Pelvic Pain, Endometriosis	X	X	X	X

(Janicki T , IPPS, 2005)

SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE

- Le alterazioni sovraspinali nel SNC portano al dolore nonostante non ci sia presenza di input nocivi dalla periferia
- La percezione del dolore potrebbe essere modulata (amplificata o soppressa) attraverso molteplici meccanismi

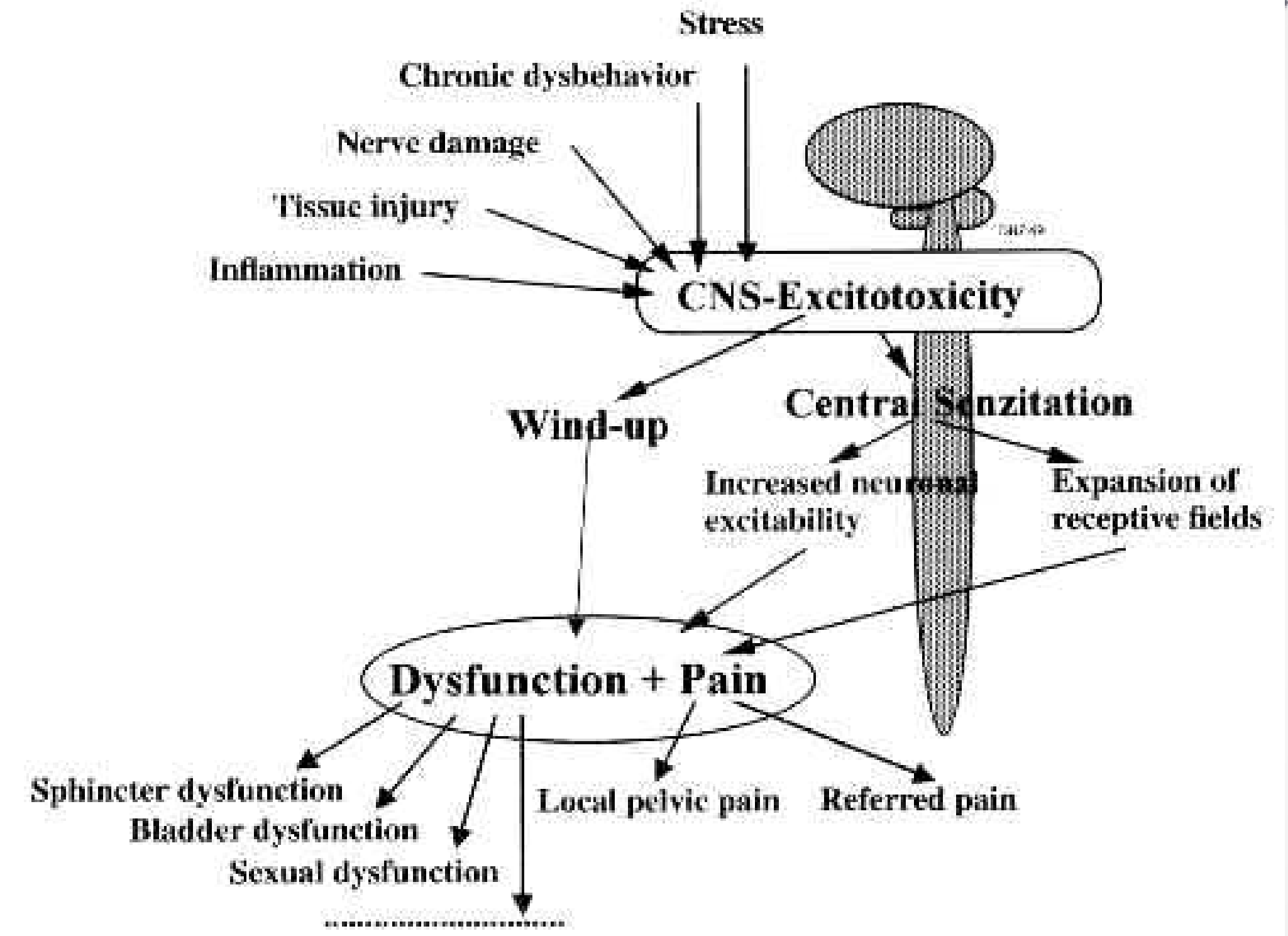


L'allodinia è un dolore dovuto a uno stimolo che normalmente non provoca dolore.

L'iperalgesia, è una risposta esagerata da uno stimolo normalmente doloroso

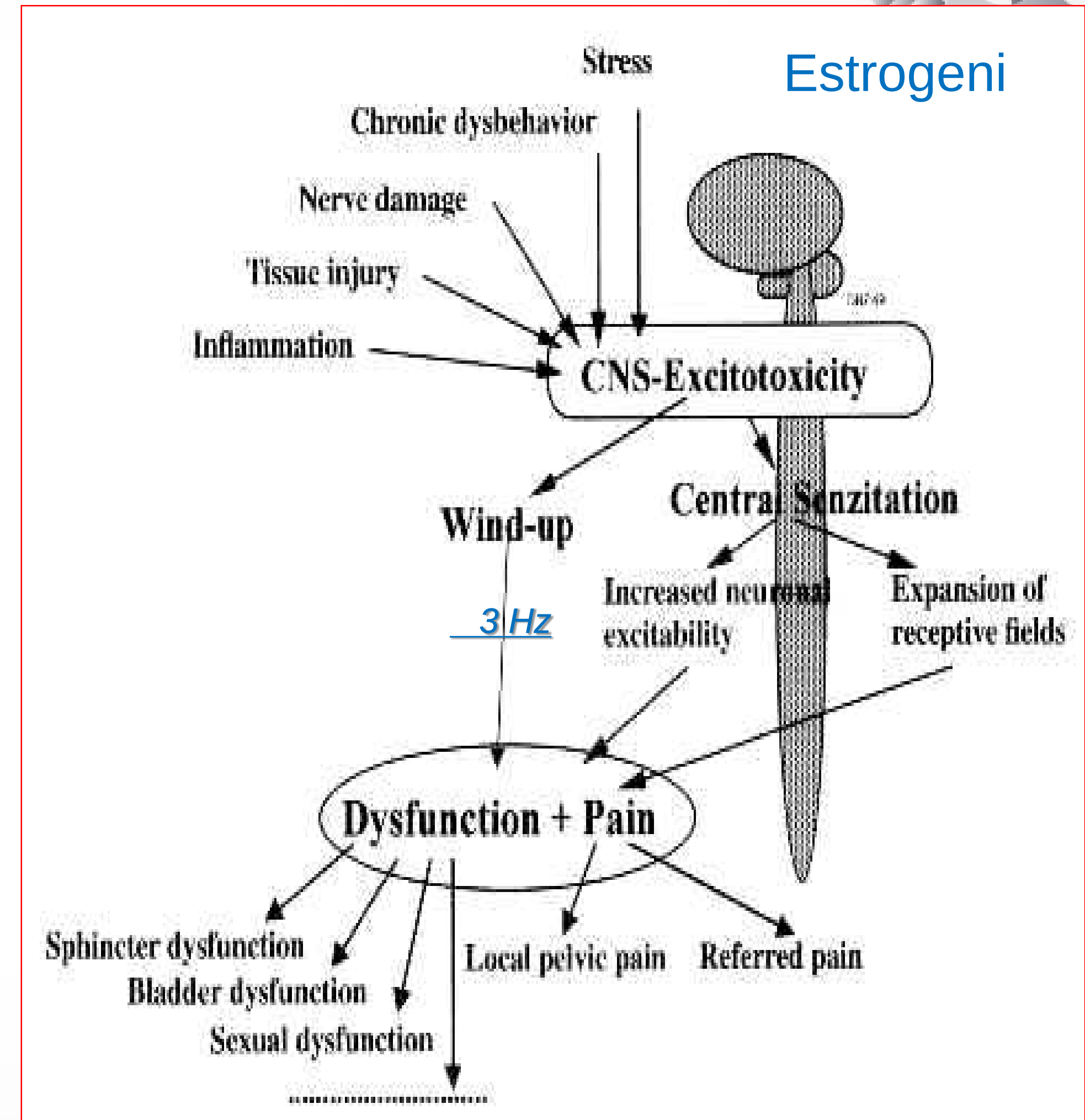
Wind-up

- La sensibilizzazione centrale è un processo del SNC che comprende:
 1. l'elaborazione sensoriale nel cervello,
 2. la disfunzione dei meccanismi inibitori discendenti del dolore
 3. l'attività dei percorsi di facilitazione del dolore e il wind-up



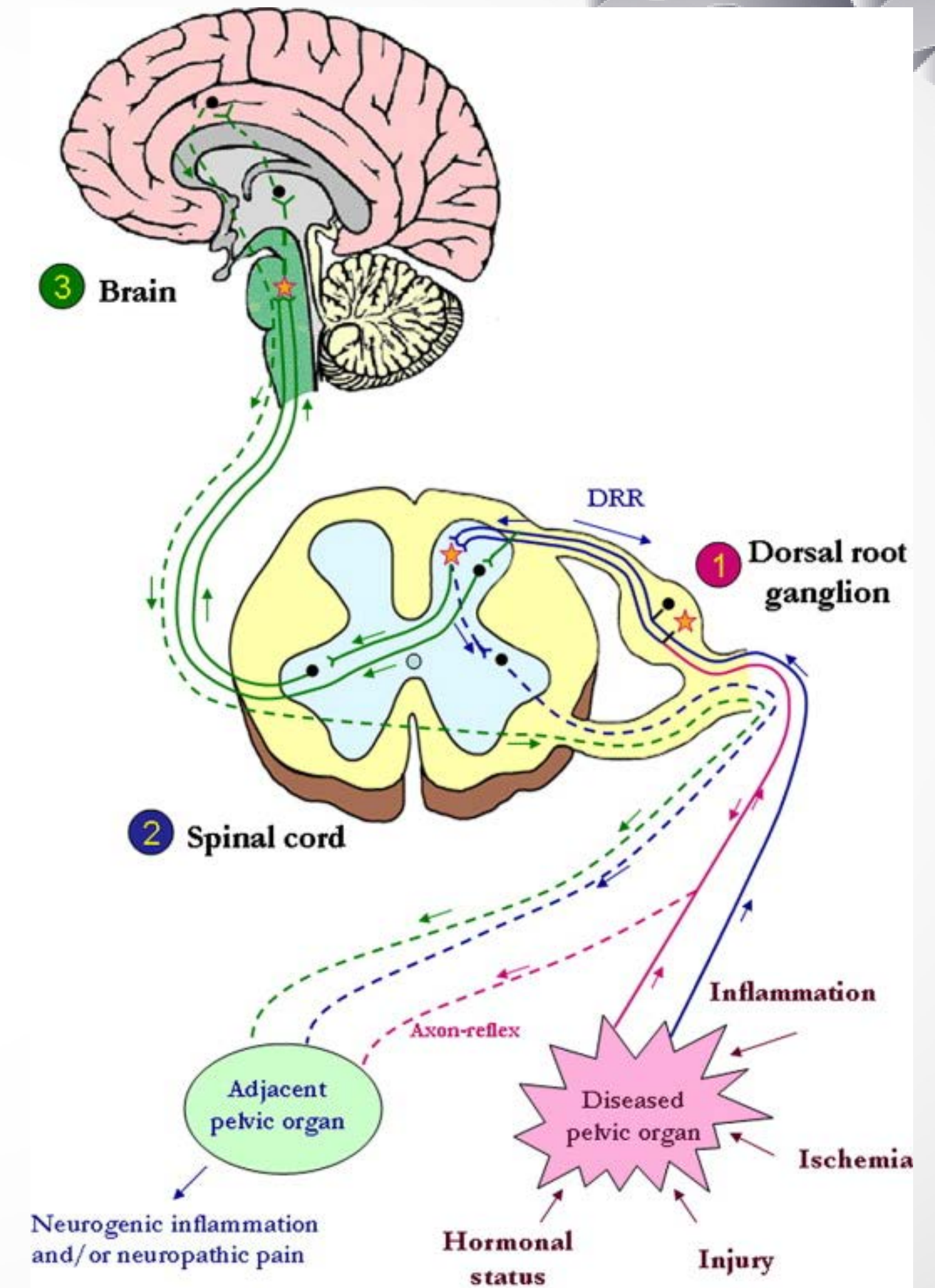
Wind up e sensibilizzazione centrale

- *Il wind-up è una forma di plasticità a breve termine nel corno dorsale spinale che può essere osservata durante la stimolazione elettrica delle fibre C*
- *Il potenziale d'azione di alcuni neuroni ad ampia gamma dinamica (WDR) nel corno dorsale profondo aumenta progressivamente.*
- *Il wind-up può facilitare l'induzione di LTP alle sinapsi delle fibre C, come una progressiva depolarizzazione post sinaptica*
- *La sensibilizzazione centrale è innescata da impulsi nelle fibre C nocicettive.*

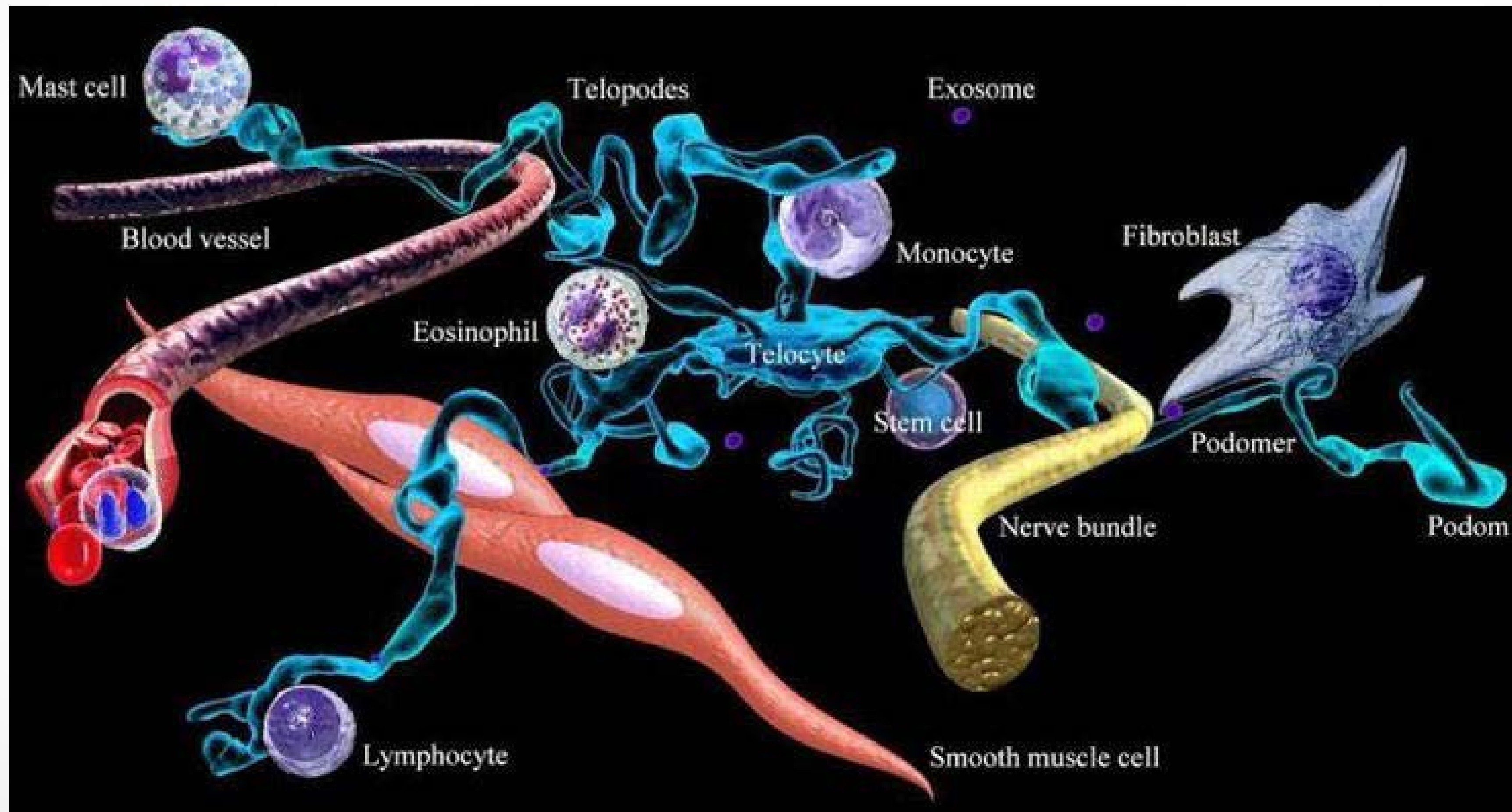


Cross-Talk mediato dal SNC e Interazioni Viscero-viscerali

- Il dolore proveniente da un organo pelvico può essere trasmesso e interessare altri organi adiacenti.
- Anche se il meccanismo preciso alla base del dolore pelvico rimane ancora sconosciuto, è ben noto il fenomeno chiamato “cross-talk neurale”

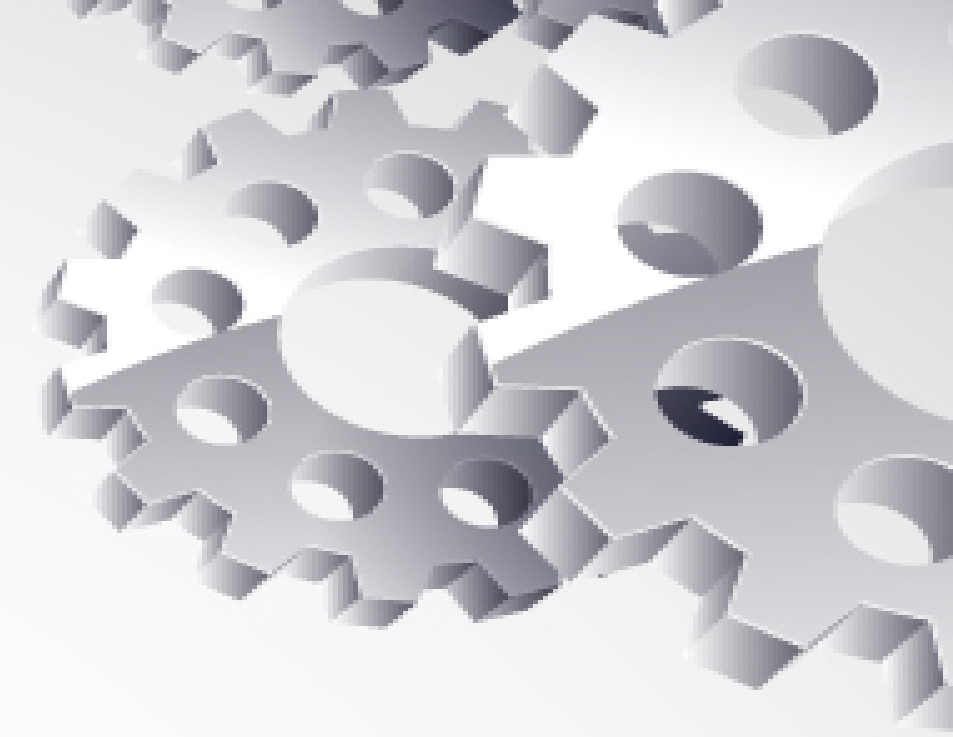


Telociti: nuovi organi di collegamento dello stroma



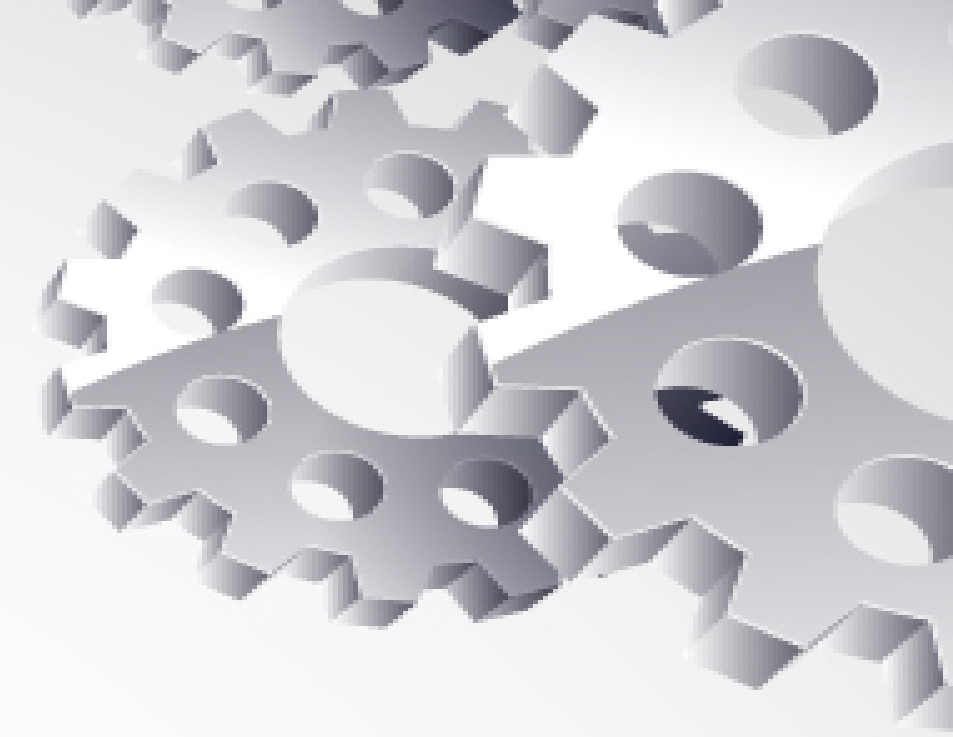
(Popescu ,2010)

Nevralgia del pudendo



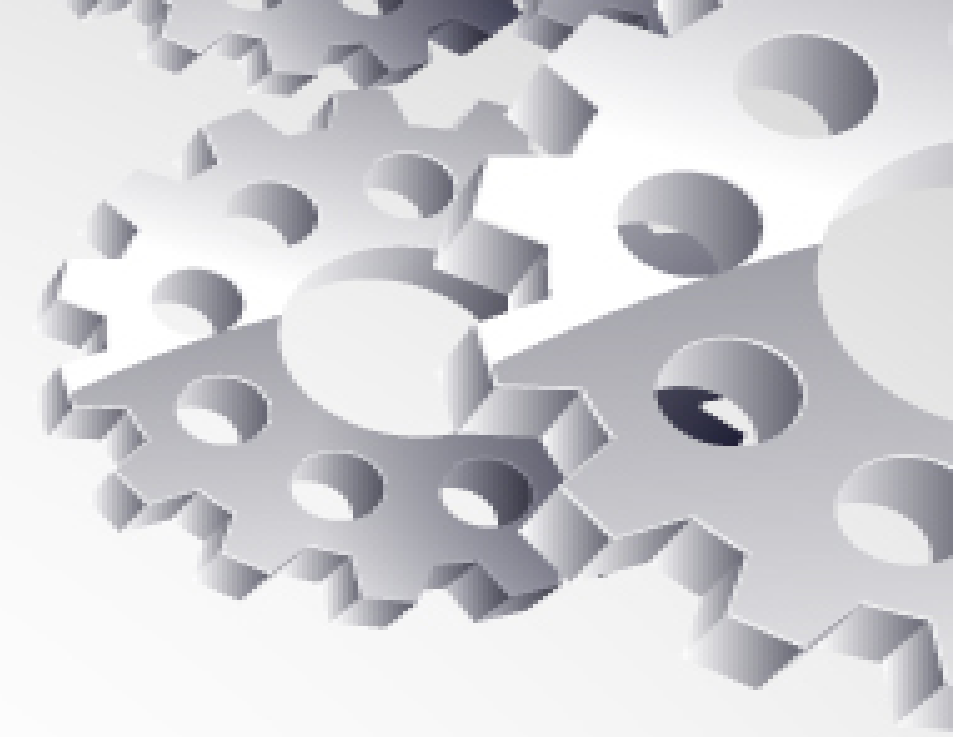
- *La nevralgia del Pudendo da danno meccanico e/o infiammatorio al nervo può essere la condizione di base della CPP una volta escluse le altre cause organiche dei sintomi.*
- *Di solito si ritiene che un intrappolamento del nervo pudendo (PNE) sia la causa della del pudendo, ma un'infiammazione neurogena può molto spesso sostenere questa condizione*

Eziologia



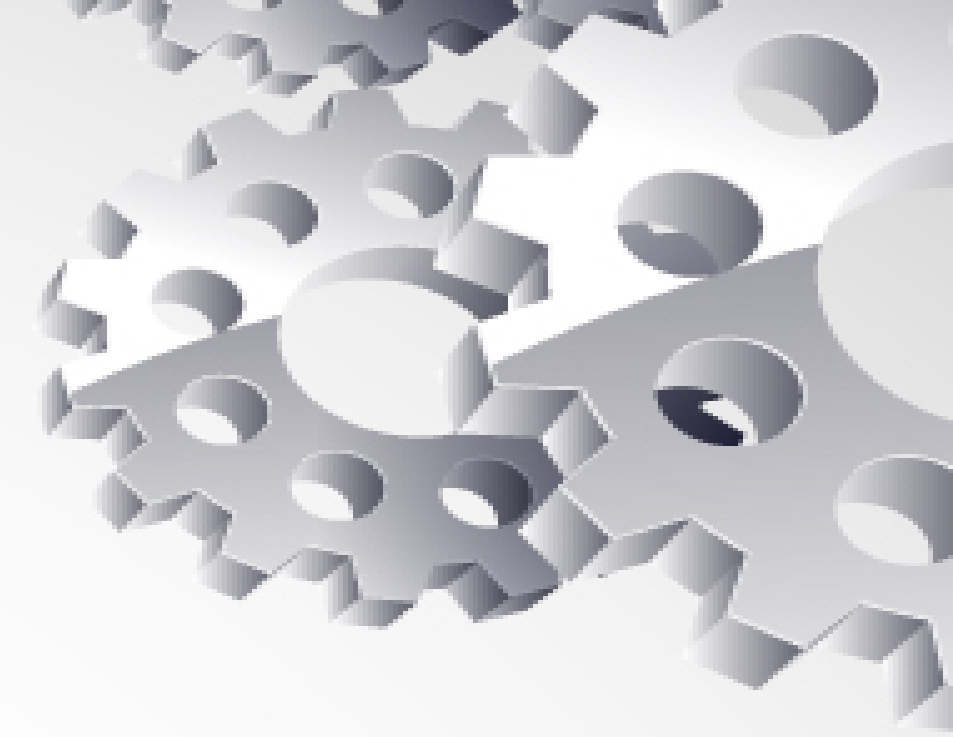
- L'infiammazione del nervo Pudendo può essere causata da:
 - Danni lievi ripetuti da seduti, in bicicletta o a cavallo, prolungati nel tempo
 - Sforzo correlato a stitichezza cronica
 - Trauma al nervo attraverso il parto, anche se questo spesso si risolve da solo
 - Trauma alla zona pelvica da frattura
 - Danno ai nervi attraverso procedure chirurgiche nelle regioni pelviche o perineali
 - Lesioni o neoplasie (cancerose o benigne) compressive
 - Neuropatia periferica associata a diabete o altre condizioni vascolari

Profilo del paziente



- Consultazioni multiple (> 8), tempo medio diagnosi 4 anni
- Condizione di lunga durata, nessuna evidenza di malattia d'organo
- Normali valutazioni uroginecologiche e coloretali
- Trattamenti farmacologici multipli falliti
- Gravemente disabilitato dal dolore (4% depressione maggiore)

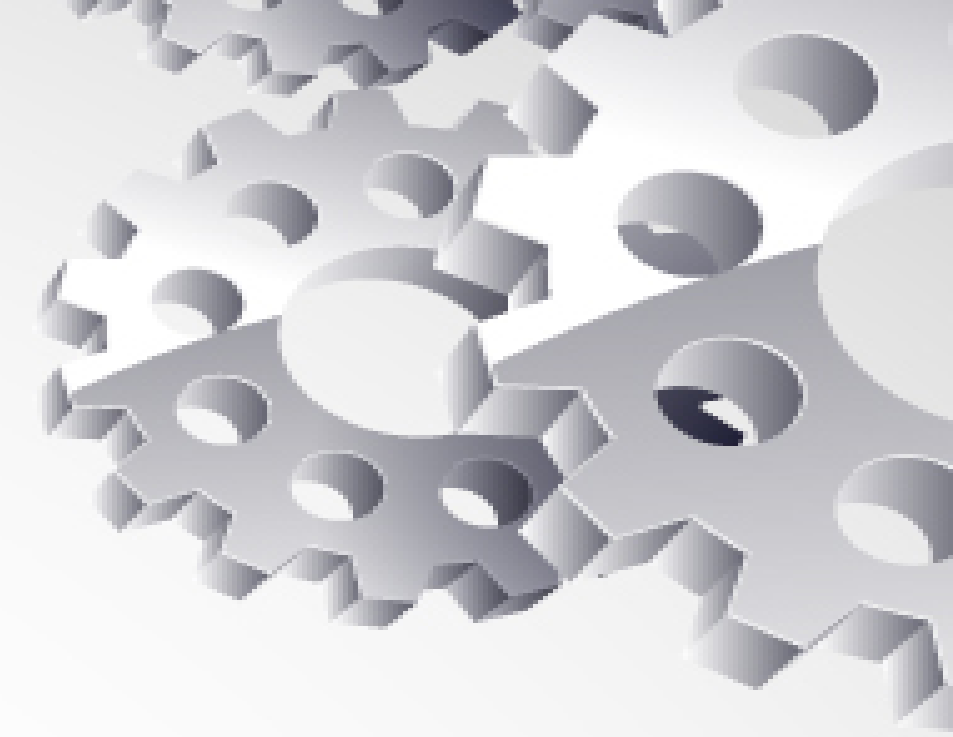
Sintomi



- Il sintomo più comune è il dolore quando si è seduti, che peggiora quanto più a lungo si siede.
- Questo dolore può essere urente, gravativo, penetrante, tipo prurito o come una scossa elettrica.
- Clitoride, labbra, vagina, pene, uretra, ano o retto.
- Una sensazione di gonfiore nel perineo/retto, come una pallina da golf

Sintomi fuorvianti...

- Irritazione della vescica e/o dell'intestino
- Sentire il bisogno di andare spesso in bagno
- Avere difficoltà ad avviare il flusso di urina
- Sensazione di avere un'infezione alla vescica
- Urgenza defecatoria
- Allodinia
- Pins-and-needles nella zona pelvica, compresa la vulva
- Dolore durante i rapporti sessuali o difficoltà a raggiungere l'orgasmo



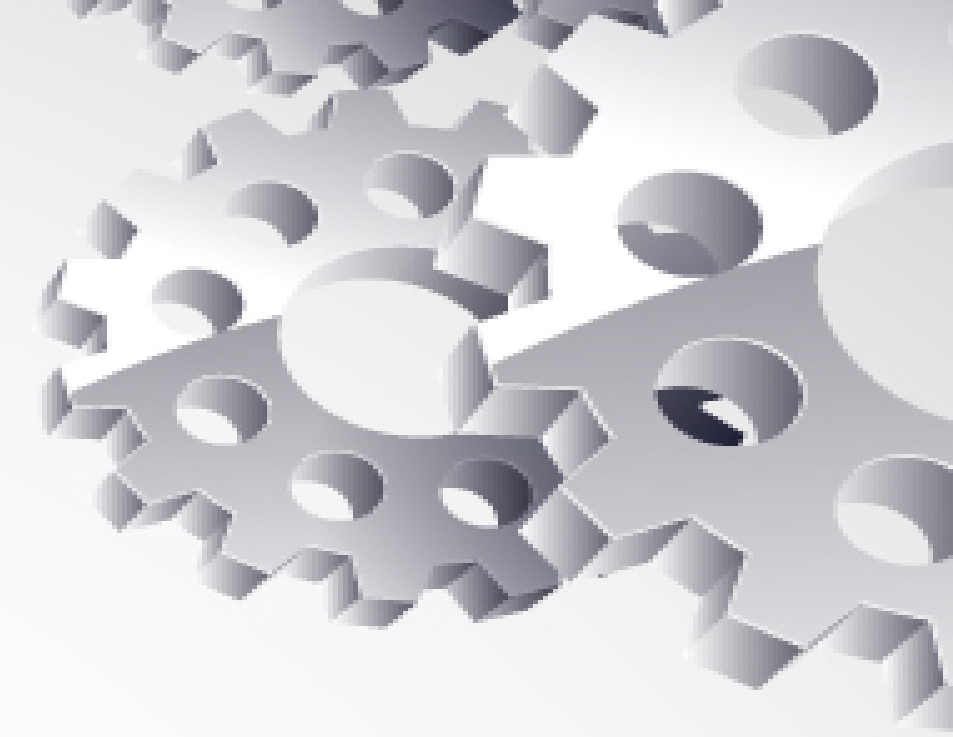
Nantes Criteria (*Labat et al. 2008*)

- Pain in the territory of the **pudendal nerve**
(from the anus to the clitoris)
- Pain experienced predominantly while **sitting**
- Pain **doesn't wake** the patient at **night**
- Pain with **no objective sensory impairment**
- Pain **relieved by** diagnostic pudendal nerve block

II team building...



Multimedica IRCCS Pain Team

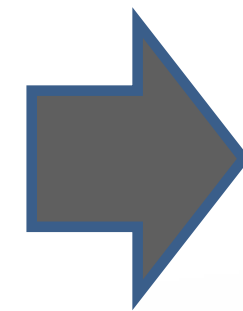


2005, Milano, Italy



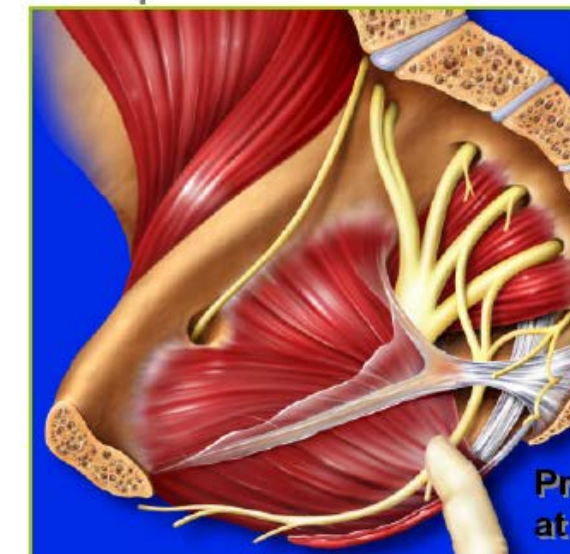
Diagnostica: mito o dato di fatto?

- Anamnesi
- Test di neurofisiologia (SSEP e BCR)
- Risonanza Magnetica
- Doppler Duplex
- Valutazione clinica

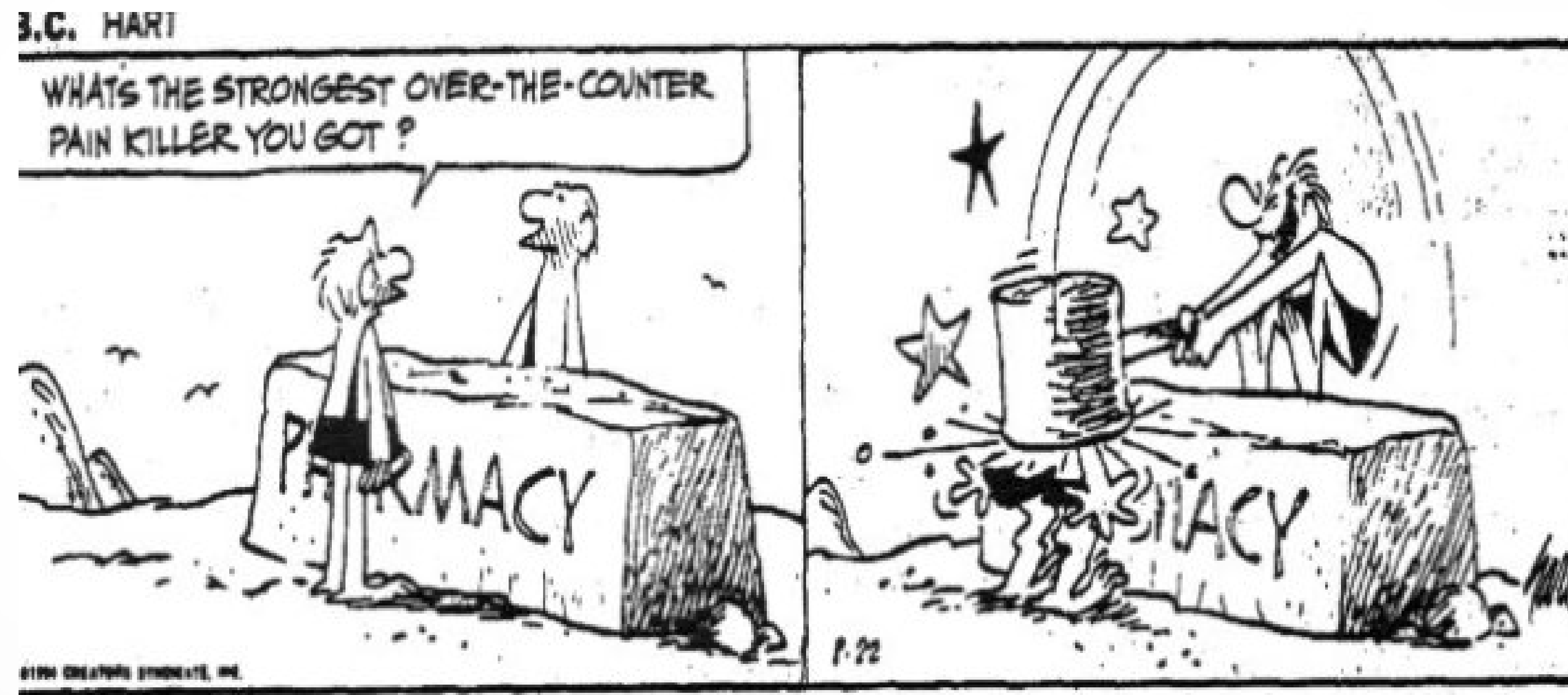


Valleix Phenomenon

Compression of
Nerve to
Reproduce Pain



CPP e terapia farmacologica



Farmacoterapia

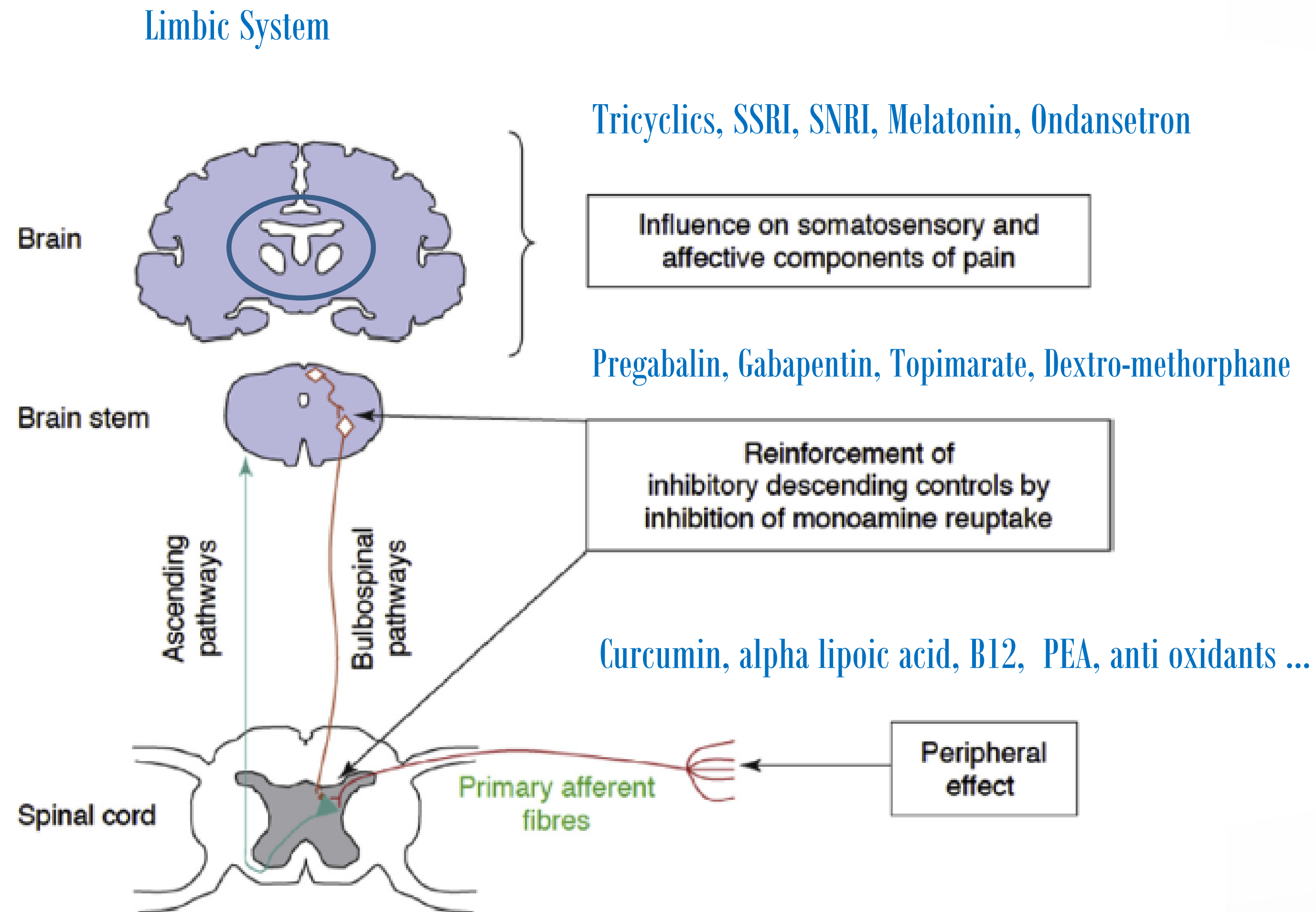


Fig. 2. Descending inhibitory pain system. (From Mico JA, Ardid D, Berrocoso E, et al. Anti-depressants and pain. Trends Pharmacol Sci 2006;27:352; with permission.)

Efficacia della terapia

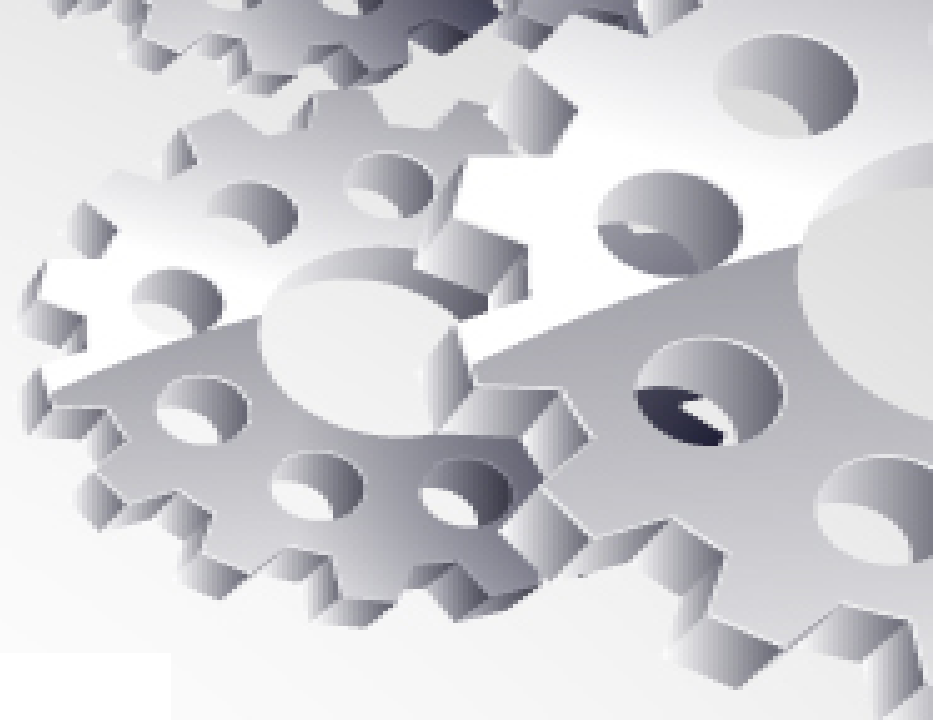


Table 1
CNCP pain treatment comparative effectiveness

Opioids (%)	30
Antidepressants ^a (%)	30
Anticonvulsants (%)	30
Acupuncture (%)	10 ⁺
Cannabis (%)	10–30
CBT/mindfulness (%)	30–50
Physical fitness (%)	7–50
Sleep restoration (%)	40
Hypnosis, manipulations, yoga	Some effect

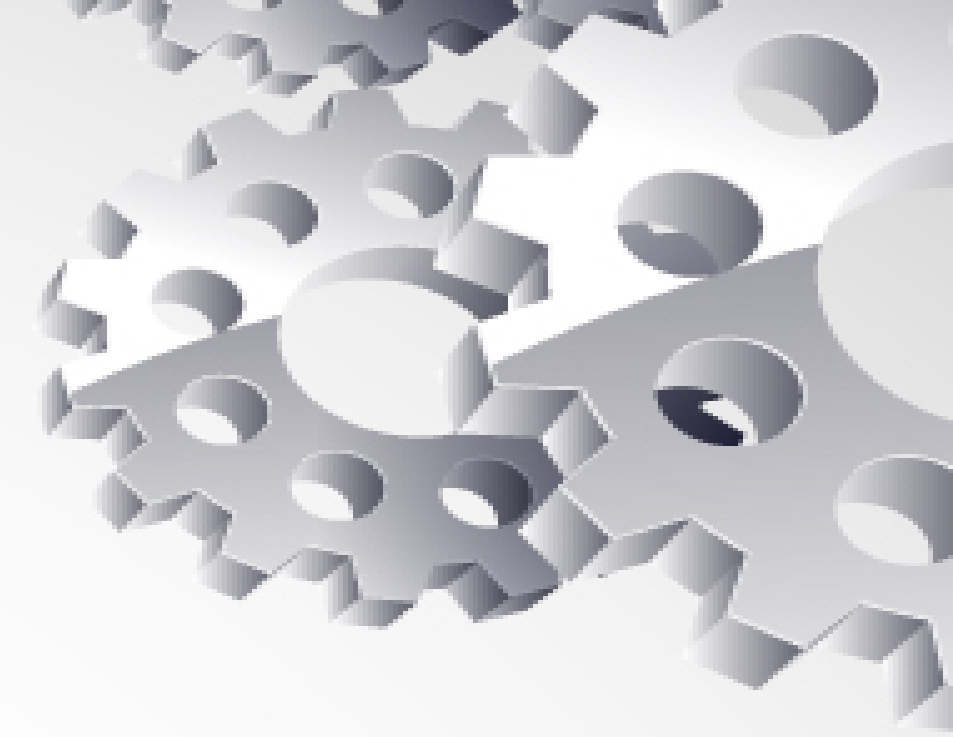
Based on NRS and qualitative extrapolations from published data.

Abbreviation: CBT, cognitive behavior therapy.

^a Antidepressants include tricyclics and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors.

Data from Refs. ^{18–27}

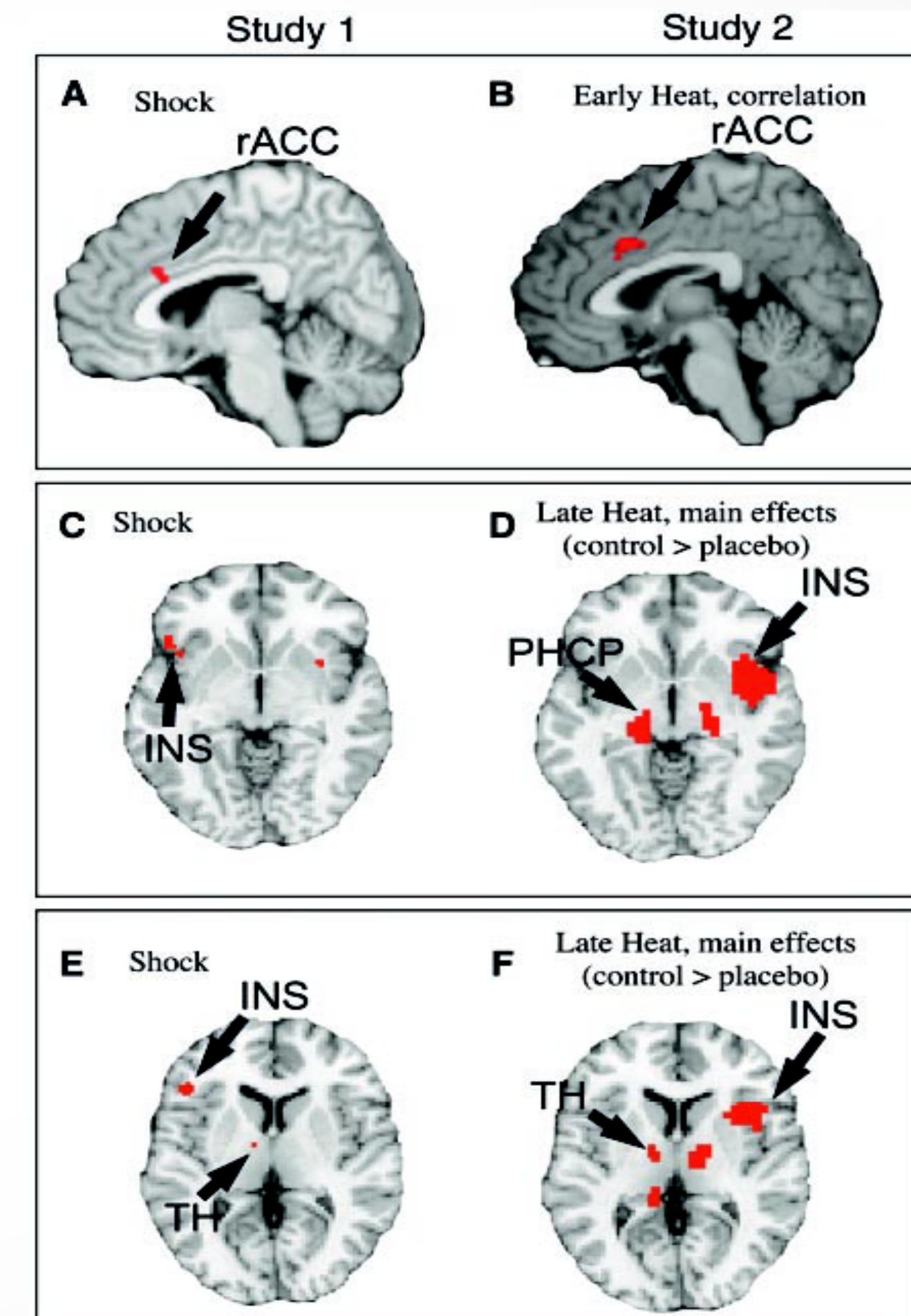
Effetto placebo ...



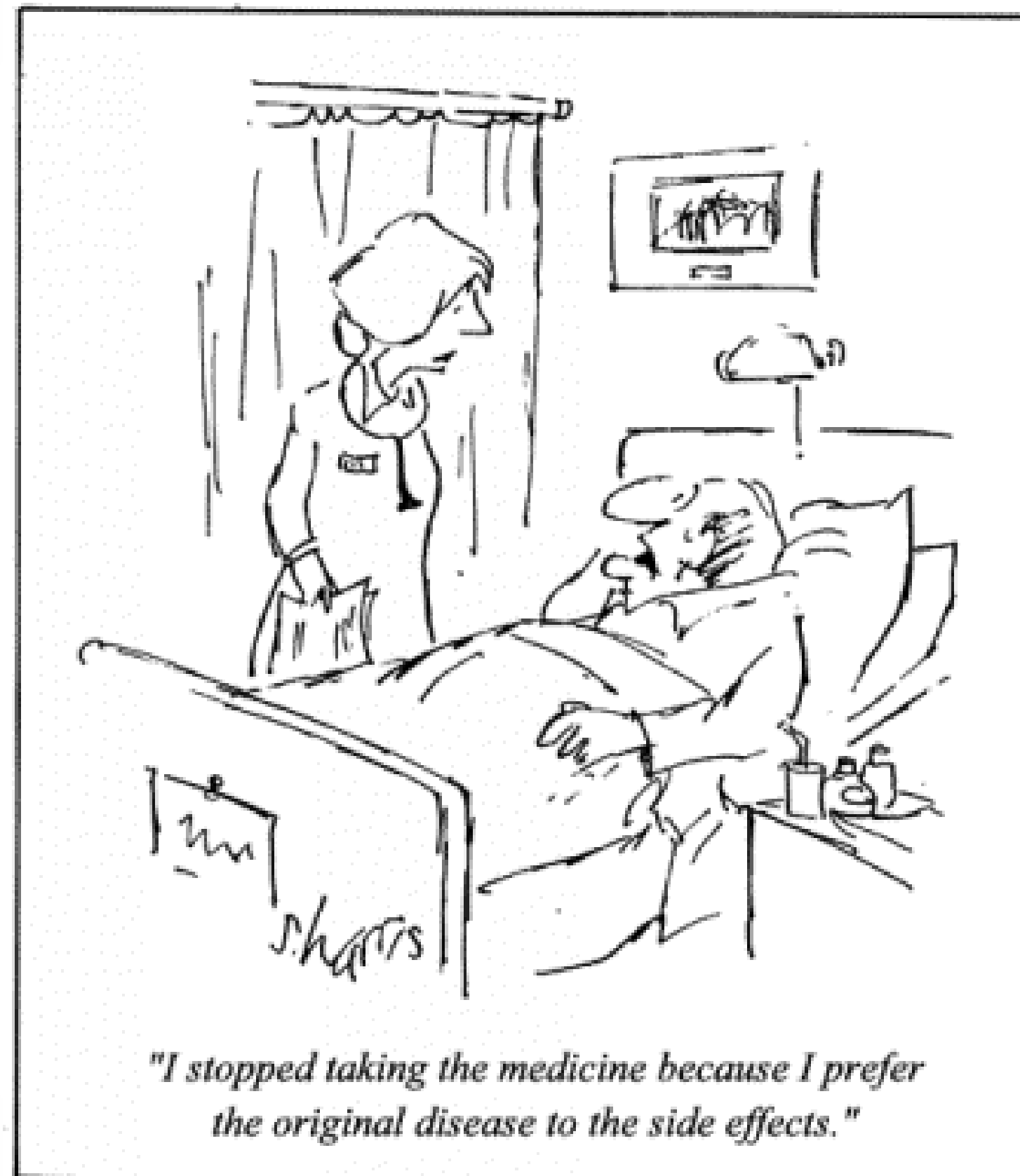
- Il 64% dei pazienti con CPP che hanno ricevuto una consultazione positiva è migliorato rispetto al 39% dei pazienti che hanno ricevuto una consultazione negativa ($p < 0,005$)
- Non è stato coinvolto alcun trattamento attivo.
- L'effetto placebo come potrebbe essere sfruttato dai medici?

Effetto placebo....è una terapia accettabile?

- L'attività cerebrale è correlata con la risposta al placebo.
- Effetto placebo = 30% (intervallo 15-58%)
Henry K. Beecher 1955, Il potente placebo, JAMA
- Ridotta attività cerebrale nelle regioni del dolore a seguito di un intervento placebo.

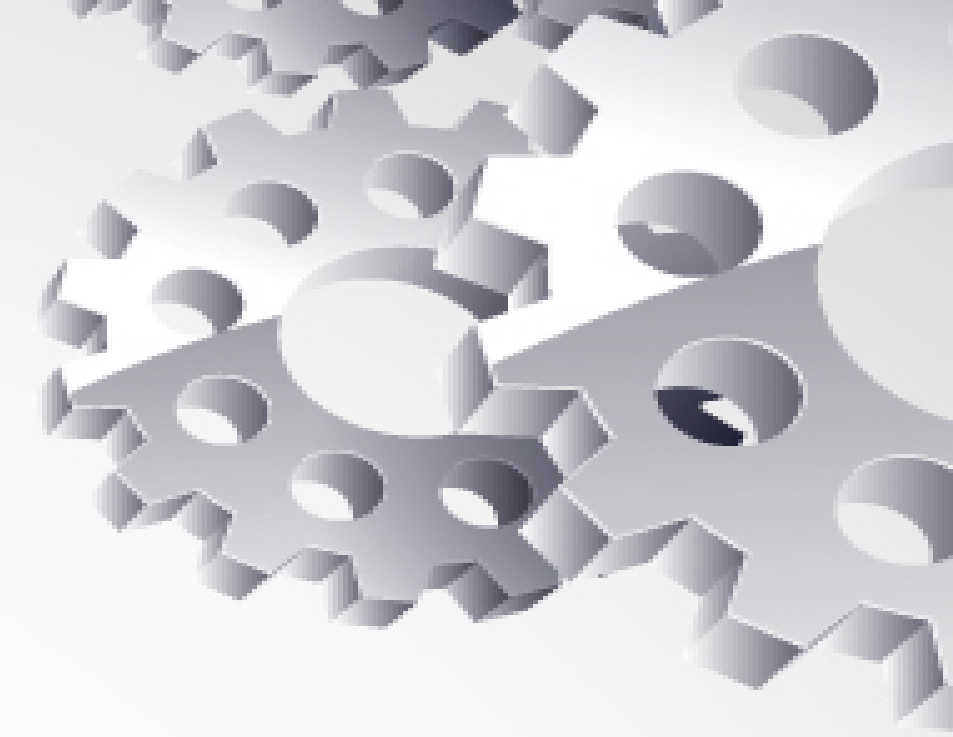


Terapie complementari

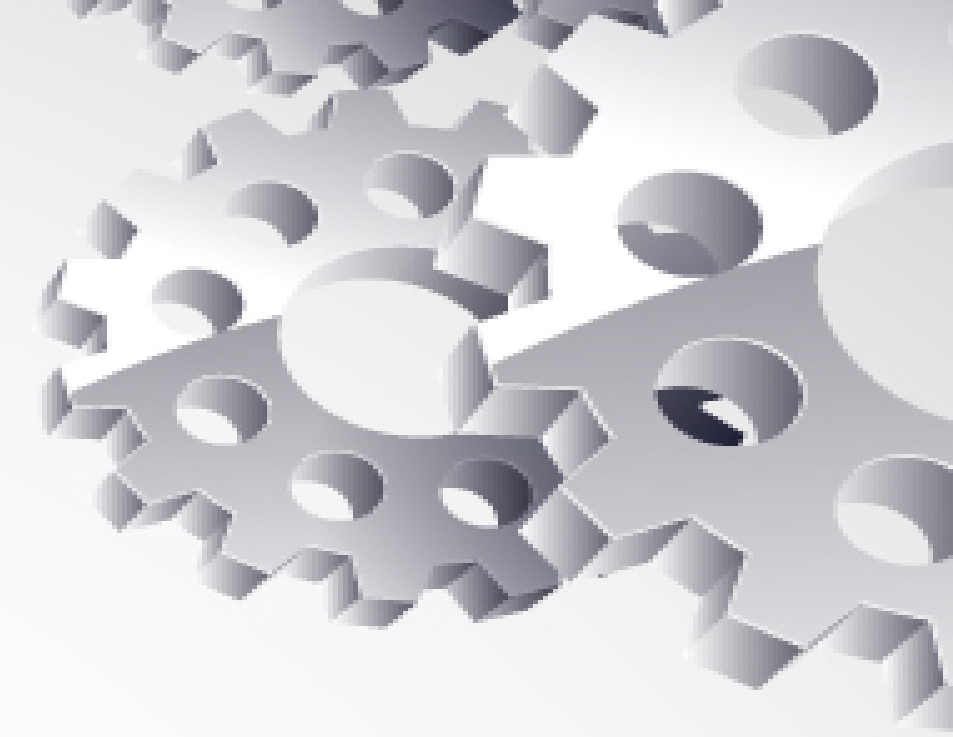


NUOVE TERAPIE

- Terapia farmacologica Sistema Limbico (Melatonina, Ondansetron)
- Blocco del nervo Pudendo
- PRF (frequenza radio pulsata)
- Blocco del plesso ipogastrica inferiore
- Tossina onabotulinica A
- Blocco neuro muscolare dell'otturatore interno
- Muscolo Piriforme
- Massaggio di Stanford sui punti trigger interni
- Neuromodulazione
- SNM e PNM
- Stimolazione elettrica transcranica diretta

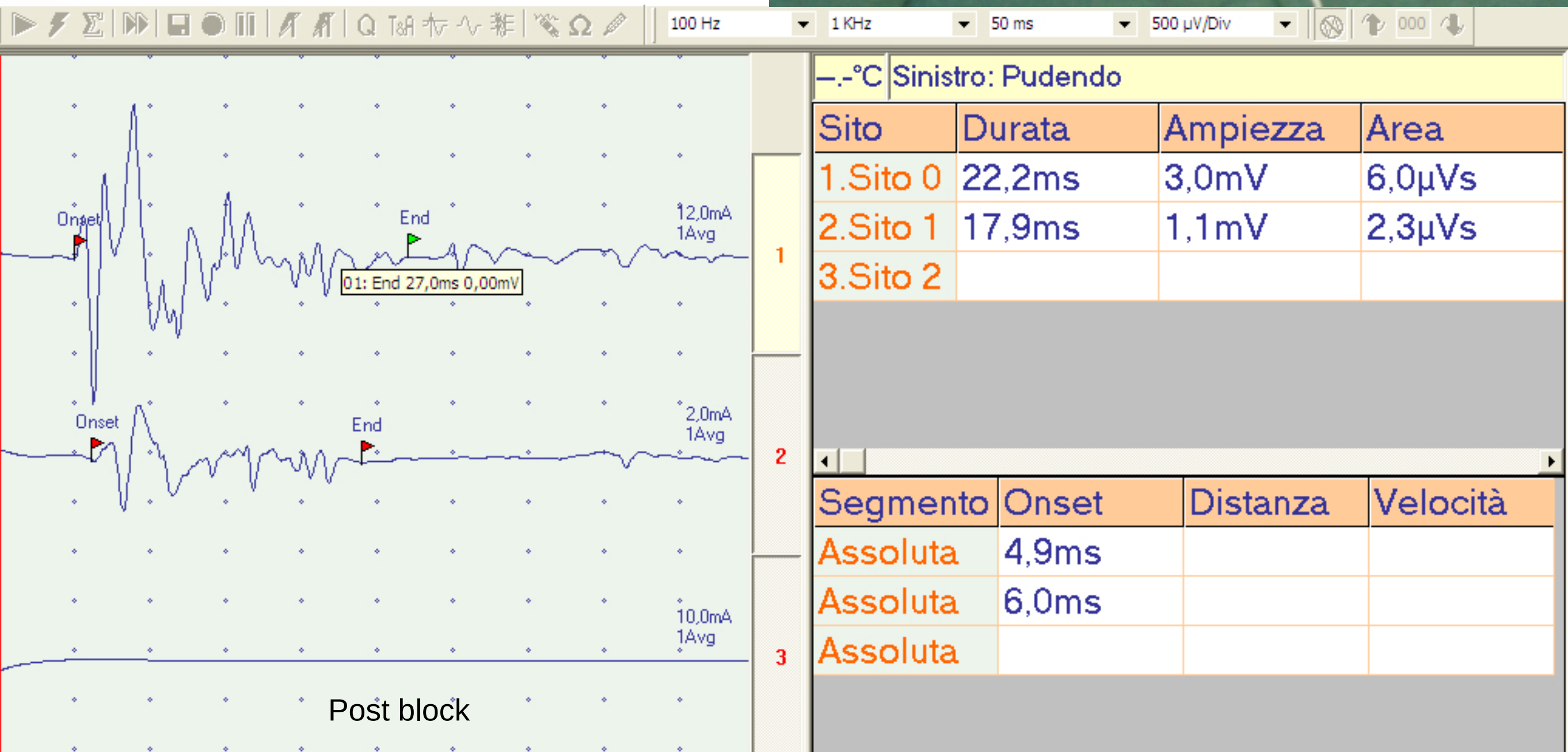
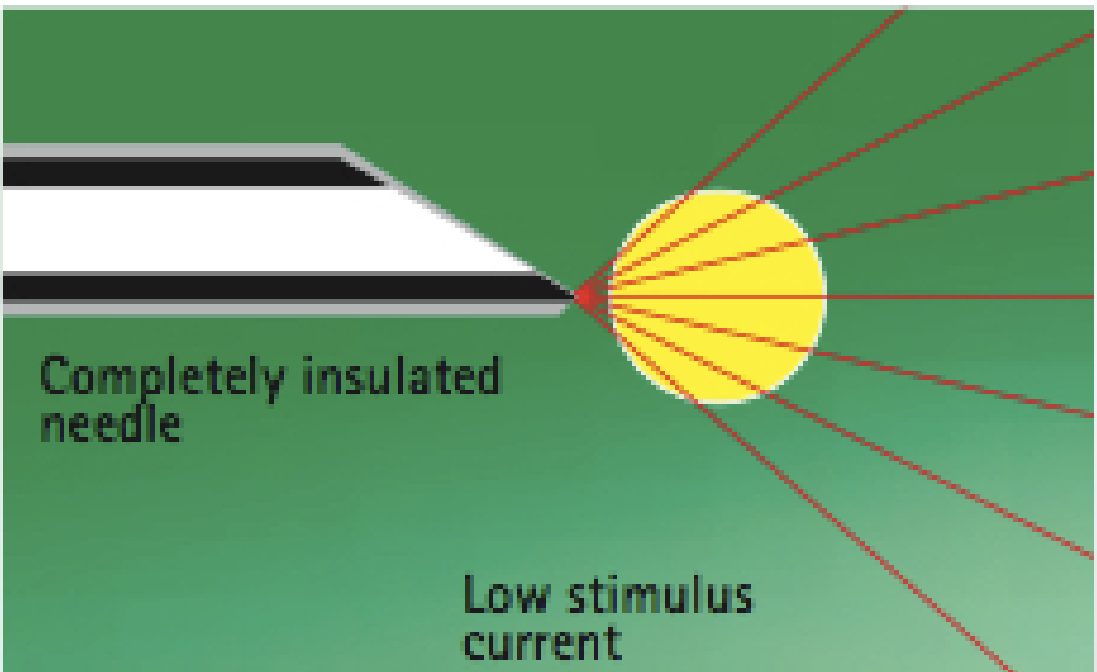
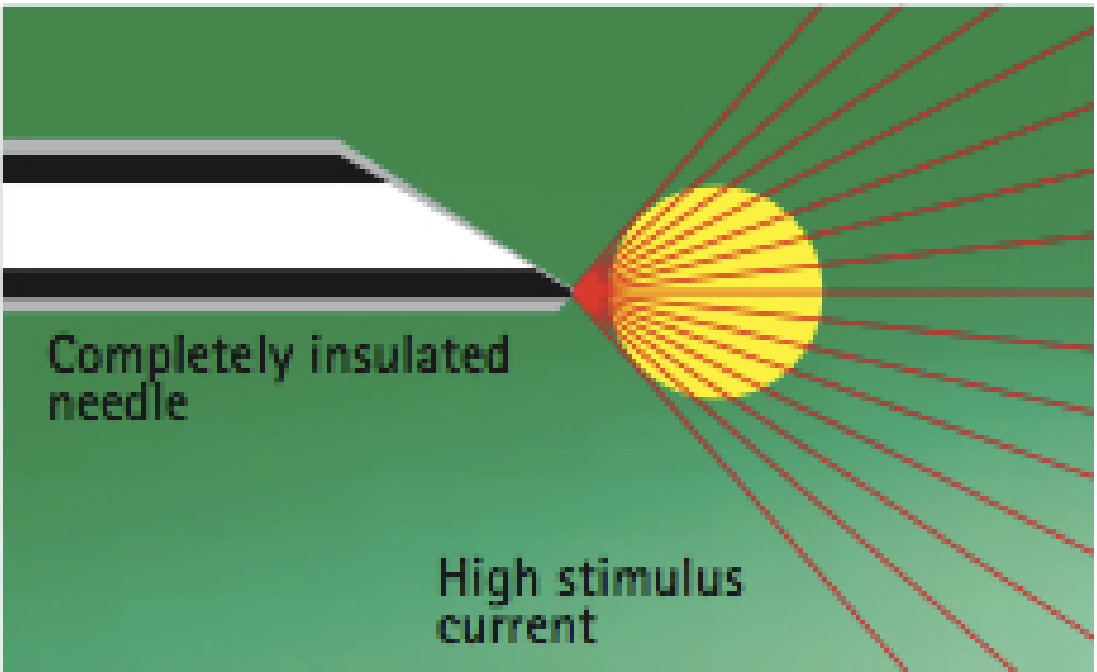
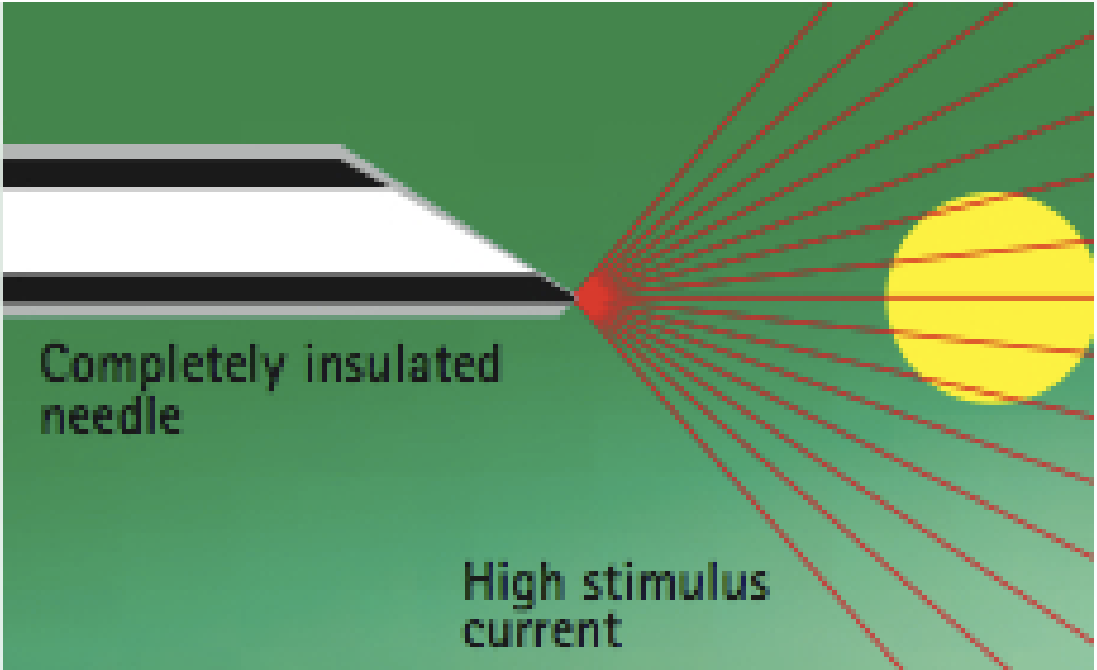
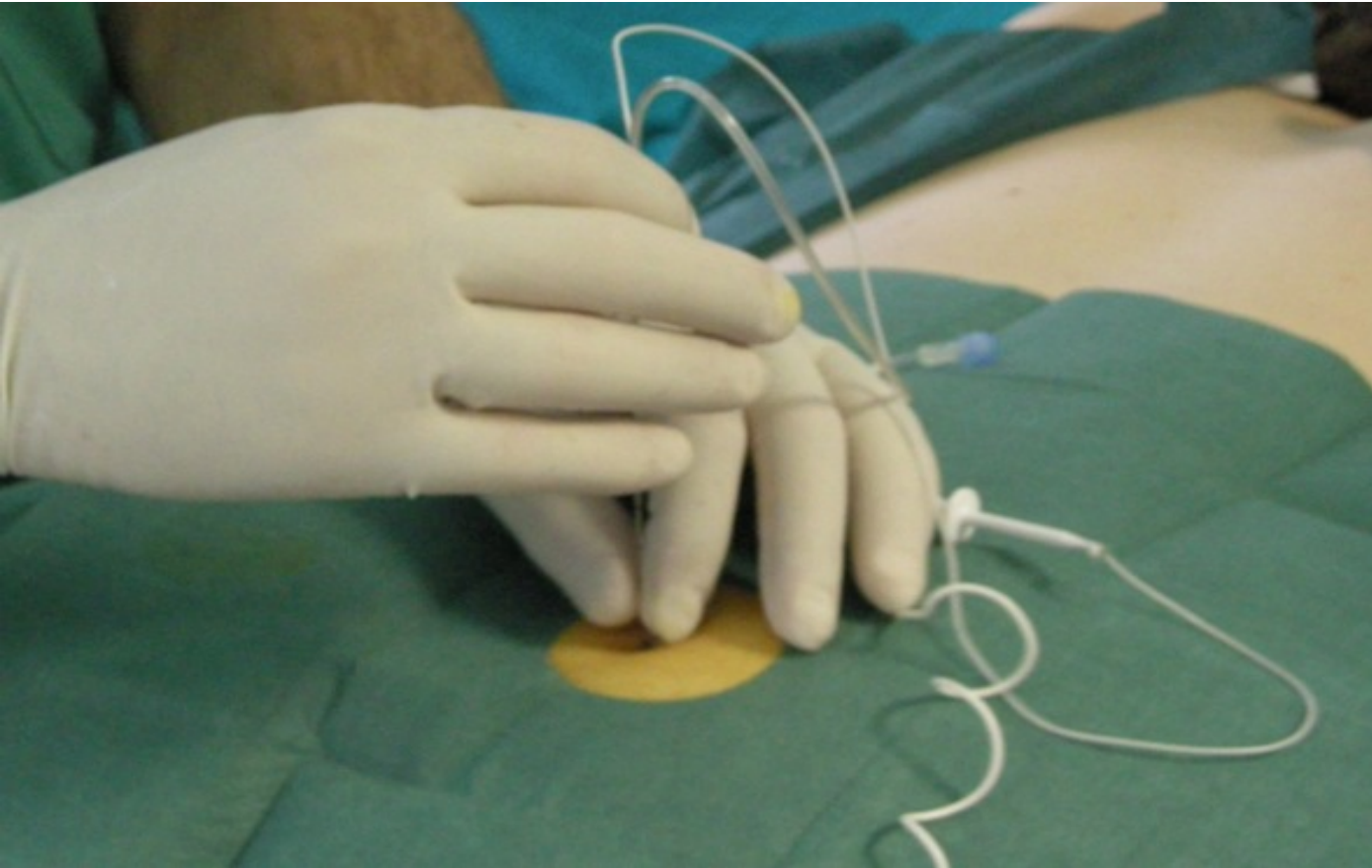
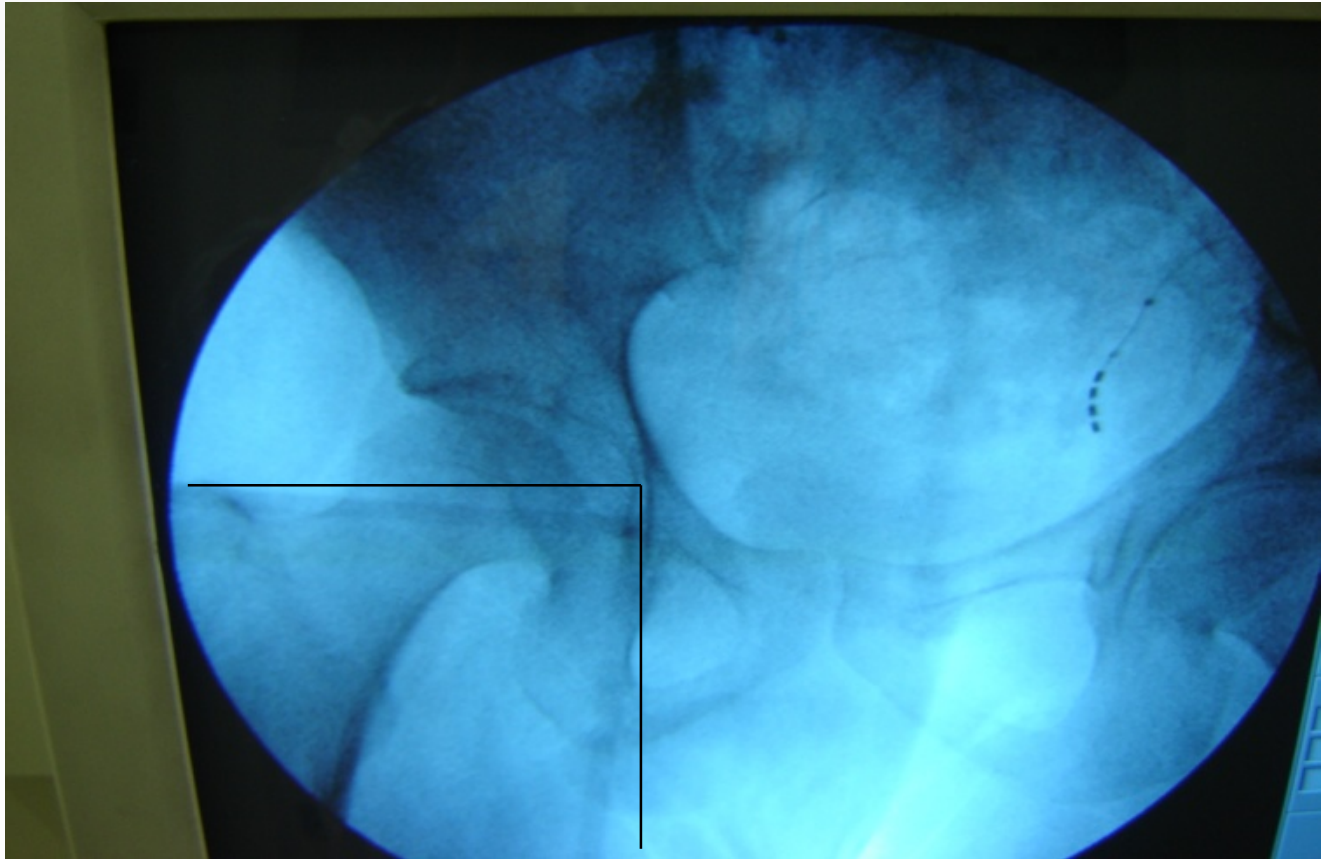


Blocco nervo pudendo



- I blocchi nervosi del pudendo guidati sono la prima linea di trattamento conservativo per la nevralgia del pudendo, di solito associata a farmaci orali e terapia fisica.
- Vengono eseguiti per fare una diagnosi di nevralgia pudendo, per il suo valore prognostico e principalmente per l'effetto terapeutico.

Blocco del pudendo sotto guida EFS



Sinistro: Pudendo			
Sito	Durata	Ampiezza	Area
1.Sito 0	22,2ms	3,0mV	6,0µVs
2.Sito 1	17,9ms	1,1mV	2,3µVs
3.Sito 2			
Segmento	Onset	Distanza	Velocità
Assoluta	4,9ms		
Assoluta	6,0ms		
Assoluta			

Botulinum Toxin A Injection of the Obturator Internus Muscle for Chronic Perineal Pain

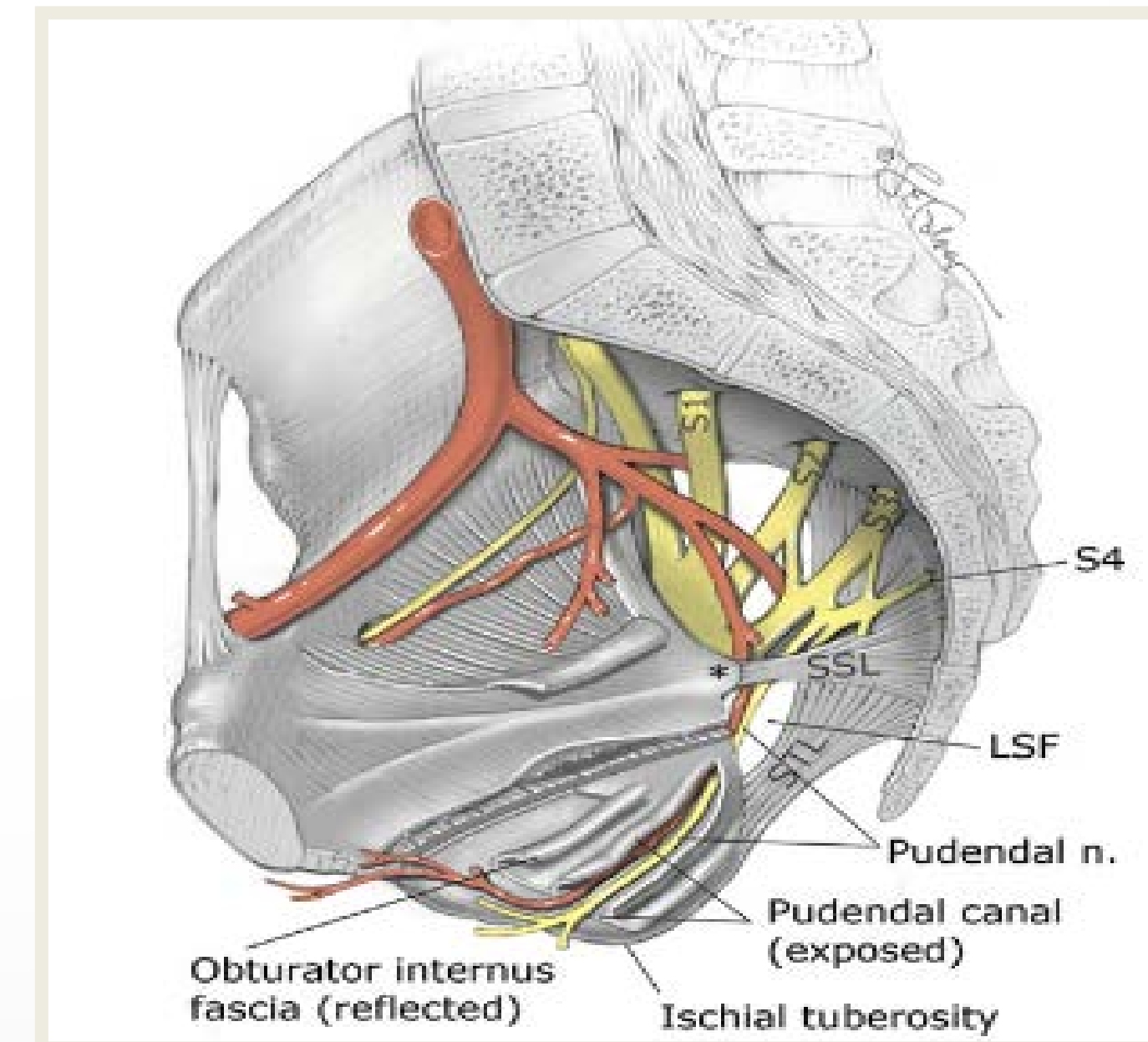
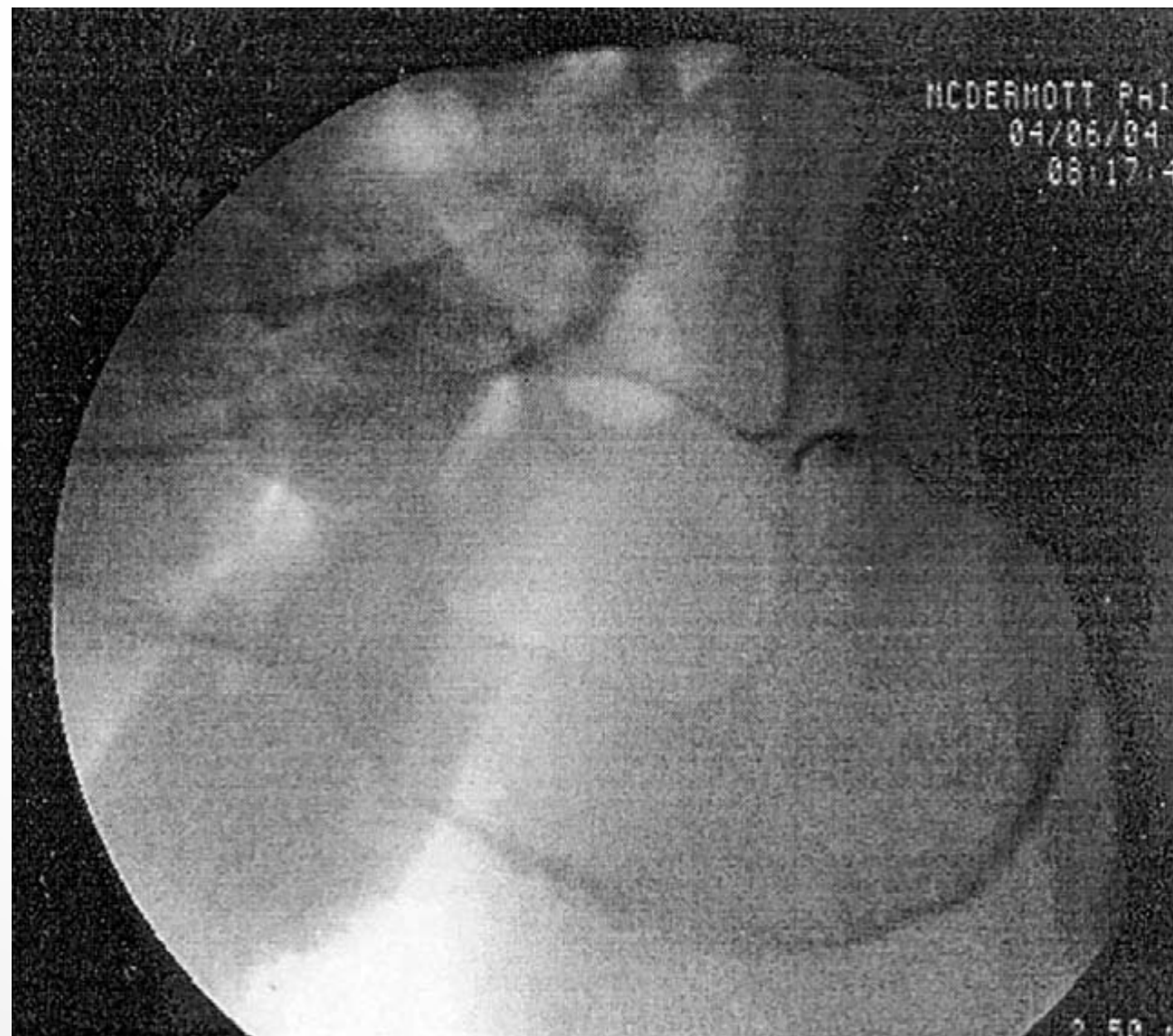
Noor M. Gajraj

Abstract: Chronic perineal pain is often a difficult condition to manage. Current treatments include pudendal nerve injections and pudendal nerve release surgery. The obturator internus muscle has a close relationship to the pudendal nerve and might be a potential target for therapeutic intervention.

Perspective: A case is presented of refractory perineal pain that was successfully treated by injecting the obturator internus muscle with botulinum toxin A.

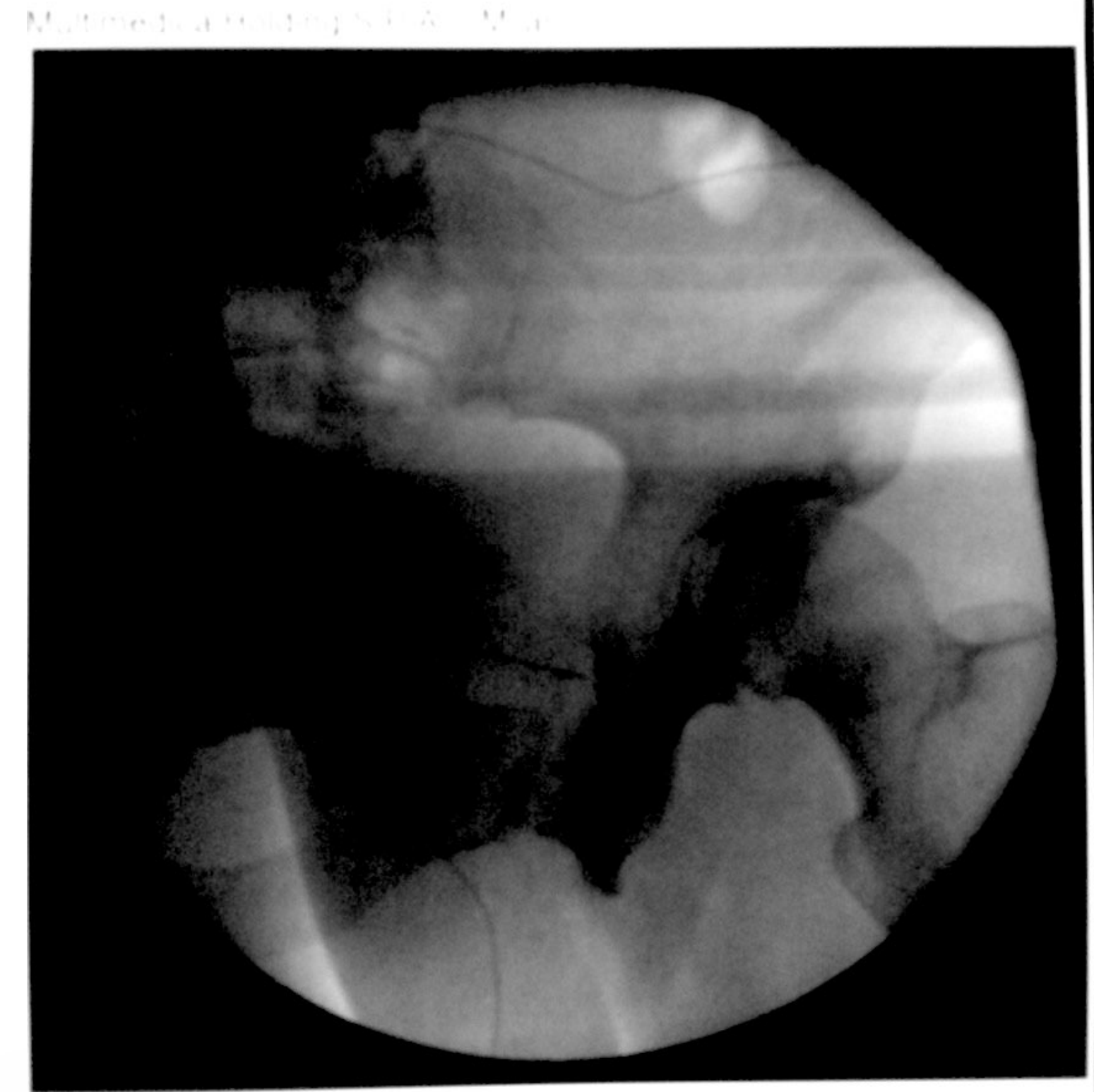
© 2005 by the American Pain Society

Key words: Chronic pain, perineal pain, obturator internus, botulinum toxin.



Esperienza peersonale su 37 pts.

- 20/37 pts.(54%) hanno ottenuto un miglioramento del VAS $\geq 50\%$ dopo almeno 2 infiltrazioni.
- Il follow-up medio è stato di 16,2 mesi.
- VAS diminuito da 8,3 a 3,4
- Non sono state osservate complicanze .
- La procedura è stata eseguita in un ambiente di chirurgia diurna in anestesia locale.



Neuromodulazione sacrale e pudendo



San Francisco 1991



Milano, 1994

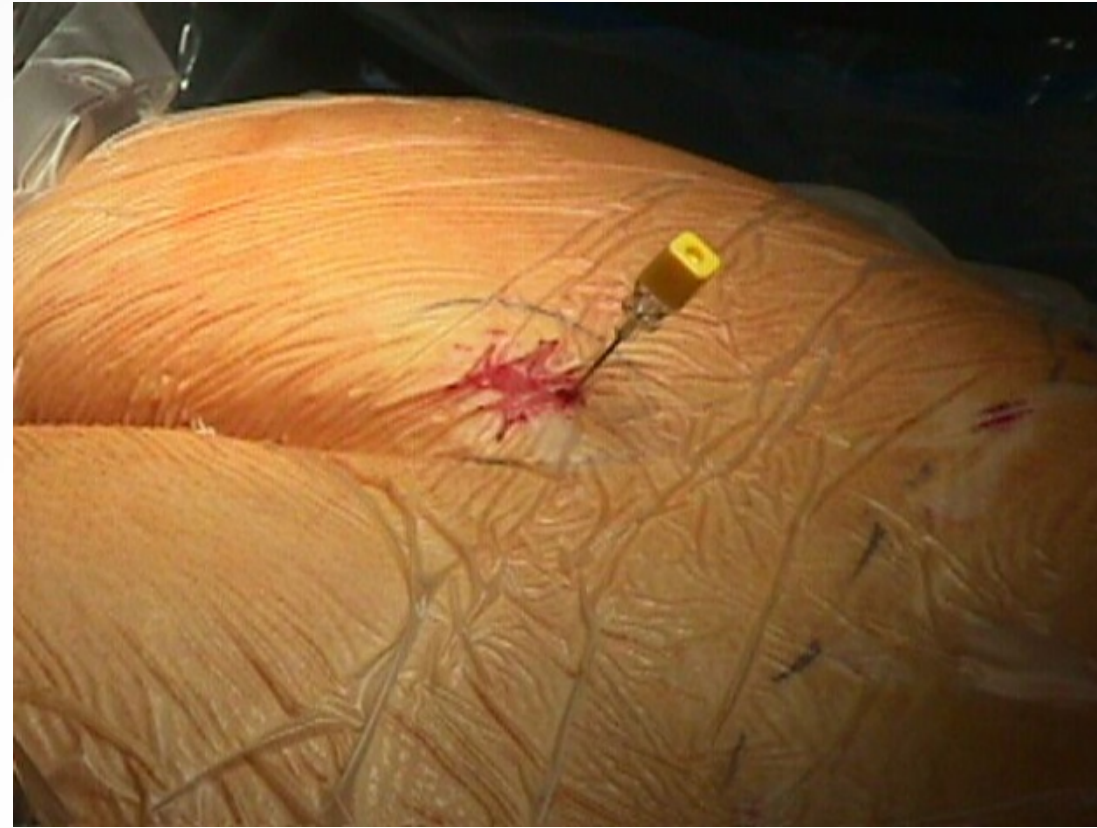


Abu Dhabi 2019

CPP e SNM

- Si ritiene che la neuromodulazione ripristini il controllo al livello segmentale spinale e nei siti sopraspinali come il tronco cerebrale e i nuclei del sistema limbico
- Trattamento della disfunzione del pavimento pelvico sottostante come ipertonia del pavimento pelvico, che è una fonte comune di dolore pelvico e una caratteristica importante nell'eziologia dei disturbi del tratto urinario inferiore

Percutaneous implant





Cycling Sacral Root Neuromodulation: Pilot Study to Assess the Effectiveness of This Mode in Neuromodulator Programming for the Treatment of Chronic Pelvic Pain Syndrome

Francesco Cappellano¹, Giovanni M Clotti², Alessandro Tafari³, Christoph Munch⁴, Silvia Bassi⁵, Matteo Balzarro³, Antonio B Porcaro³, Emanuele Rubilotta³, Michael Wiesmayr⁶, Cynthia Obrero⁶, Lesley Metcalf⁷, Laura Mariani⁷, Walter Artibani³ and Maria Angela Cerruto³

- 19/22 pts (86.3%) sottoposti ad impianto permanente
- 18/19 pts (94.7%) hanno mantenuto il beneficio della stimolazione cronica ad un follow up di 21.3 months
- 7/9 pazienti già impiantati (77.7%) con perdita del beneficio hanno avuto un miglioramento dei sintomi
- VAS , McGill and SF-36 migliorati in maniera significativa con satisfaction rate del 95% dei pazienti

Radiofrequenza pulsata

- Riscaldamento del nervo pudendo a 42,5 °C per 2 min
- Distruzione reversibile della guaina mielinica fino a 6 – 9 mesi
- Funziona solo sul riflesso del dolore afferente (fibre C)
- Nessuna compromissione motoria
- 27 pazienti trattati in totale con un tasso di successo dell'87,9% (FU medio di 17,4 mesi)



Nuove intuizioni e prospettive...



- TTNS con nuovi parametri?
- Cronico o su richiesta?
- Entrambi ?
- L'esperienza preliminare è molto incoraggiante
- Presto i risultati saranno pubblicati!



Studio in corso

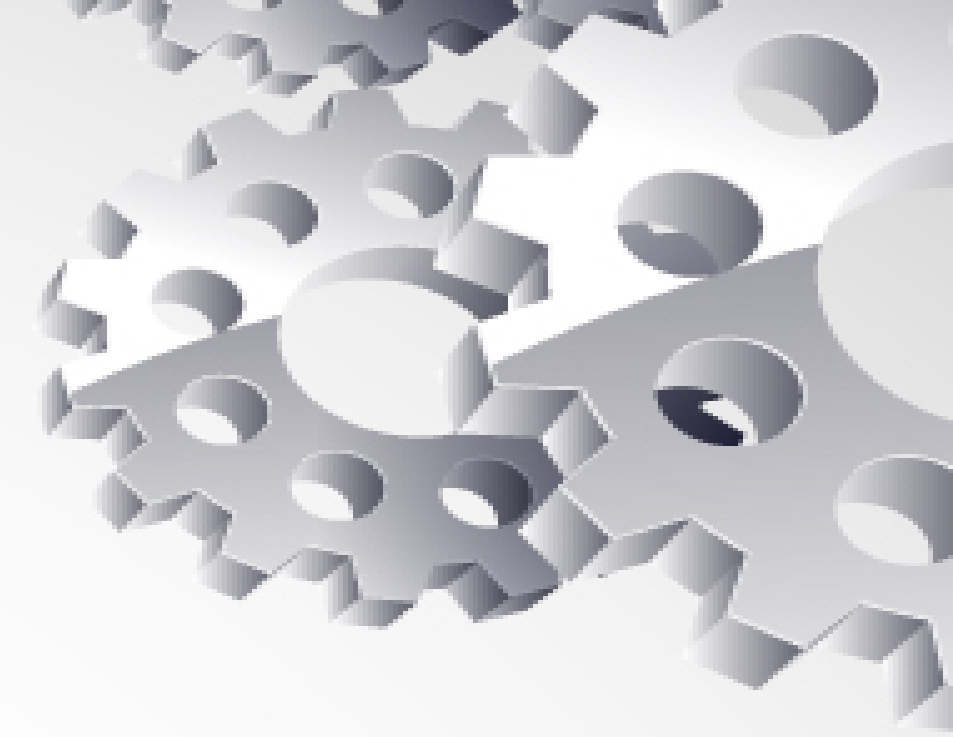
La fine ...



Conclusions	LE
CPPS mechanisms are well defined and involve mechanisms of neuroplasticity and neuropathic pain.	2
The mechanisms of neuroplasticity and neuropathic pain result in increased perception of afferent stimuli which may produce abnormal sensations as well as pain.	1
End organ function can also be altered by the mechanisms of neuroplasticity and neuropathic pain, so that symptoms of function can also occur.	1
CPP is associated with a high impact on QoL.	1
The diagnosis of a CPPS as a pain syndrome is essential as it encourages a holistic approach to management with multispecialty and multidisciplinary care.	2

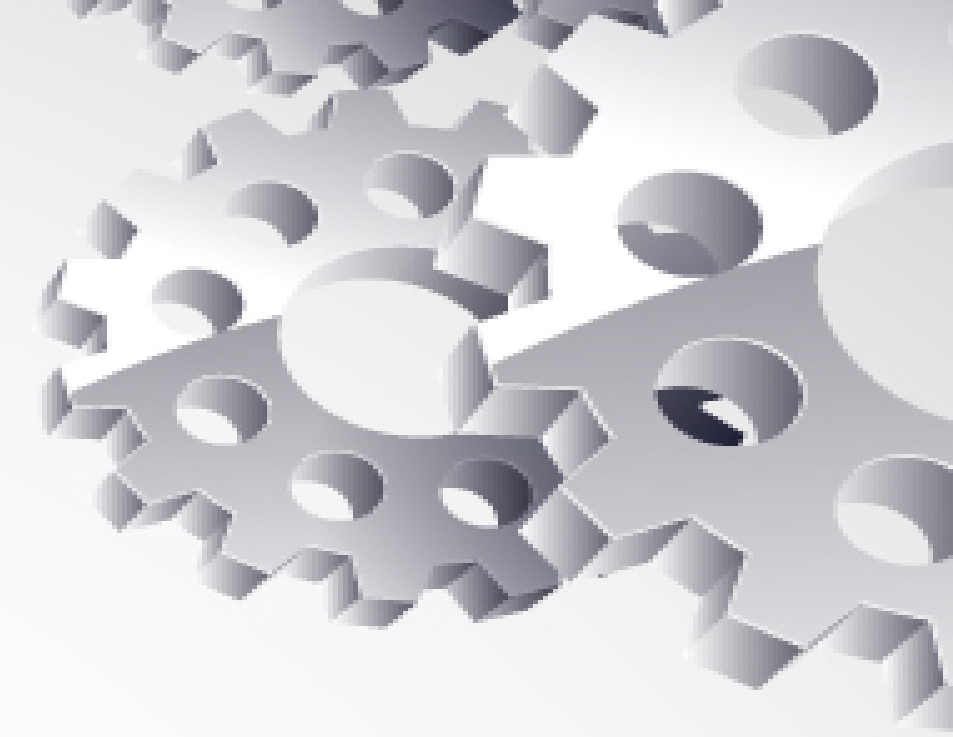
Recommendations	GR
All of those involved in the management of CPP should have an understanding and training in CPPS pain mechanisms.	A
The early assessment of patients should involve not only investigations aimed at specific disease-associated pelvic pain but also to assess functional, emotional, behavioural, sexual and other quality of life issues, such as effect on work and socialisation.*	A
CPPS patients should be managed in a multispecialty and multidisciplinary environment with consideration of all their symptoms.	A
Future classification should involve consideration of all three recommendations above.	A

TAKE HOME MESSAGES



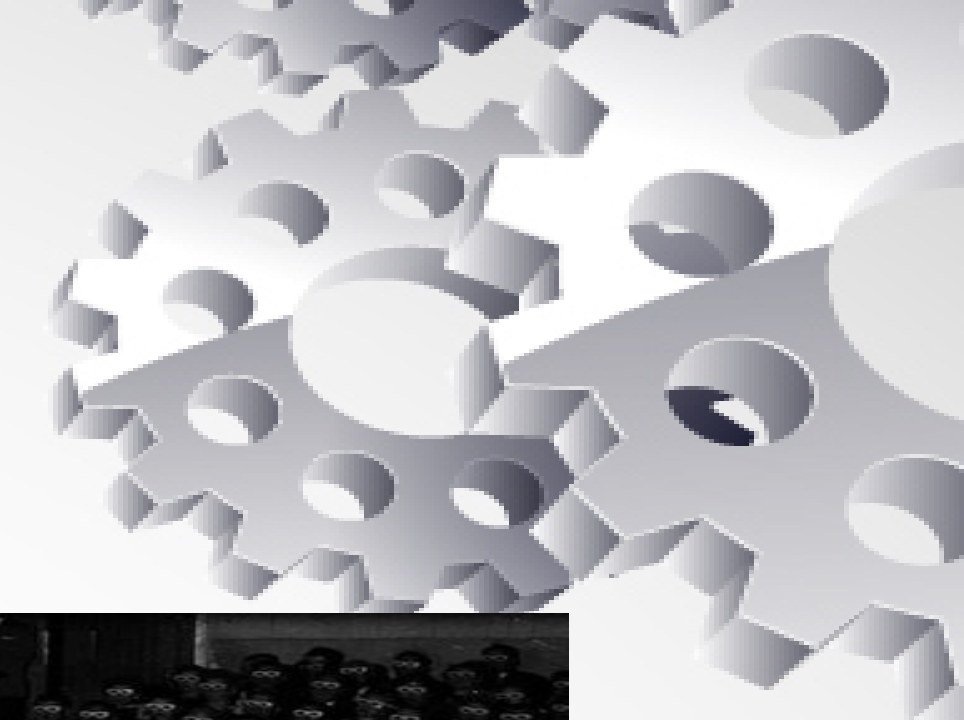
- Il nervo Pudendo è il "trasmettitore" della nocicezione al SNC, qualunque sia la causa
- Il CNS svolge un ruolo chiave nell'elaborazione e nel mantenimento del CPP
- La sensibilizzazione centrale è il punto focale della persistenza del dolore, sostenuta dal wind-up
- Il trattamento precoce ed efficace dei sintomi del dolore previene lo sviluppo e la progressione dei cambiamenti del SNC

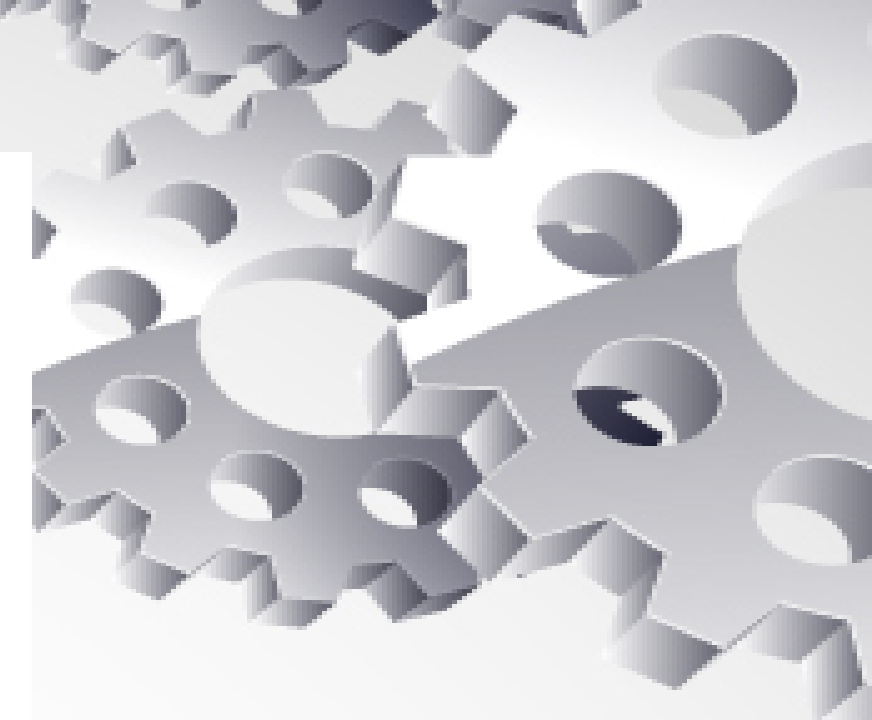
TAKE HOME MESSAGES



- L'approccio multidisciplinare è il presente e il futuro
- I blocchi nervosi di Pudendal e la PRF sono LA PRIMA linea di trattamento REALE ed EFFICACE per la CPP a lungo termine e persistente
- La neuromodulazione periferica intermittente è un altro strumento da considerare nel trattamento del dolore pelvico
- LA CHIRURGIA NON È MAI UN RIMEDIO PER ALCUN PROBLEMA FUNZIONALE!

Uno sguardo al futuro





A Regenerative Approach to Resolution of Pudendal Neuralgia in Chronic Pelvic Pain

Sara Jarnagin², Krystal Hunter³, Barry K. Jarnagin¹,
Thomas N. Tulenko⁴

Presenting author: Barry K. Jarnagin, MD

¹Center for Pelvic Health, Franklin, TN

²Lincoln Memorial University, Harrogate, TN

³Cooper University Hospital, Camden, NJ

⁴Regenerative Medicine and Stem Cell Therapy, Ambler, PA

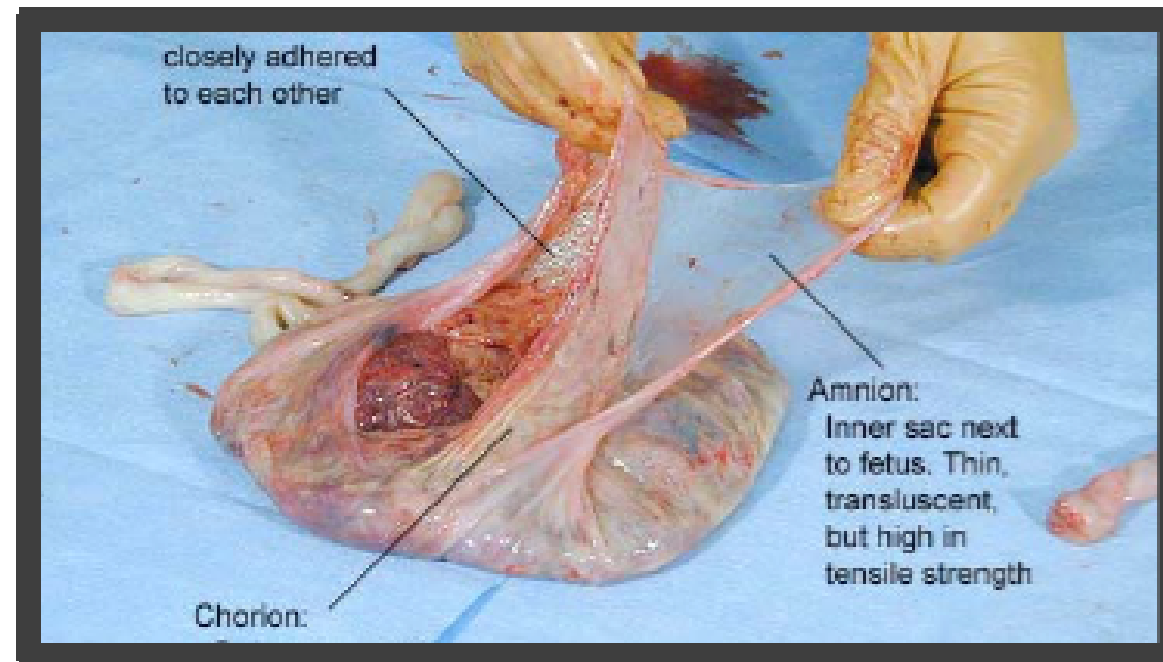
Placental Allograft

Injectable allograft consists of freeze-fractured amniotic membrane contained in amniotic fluid for an injectable allograft.

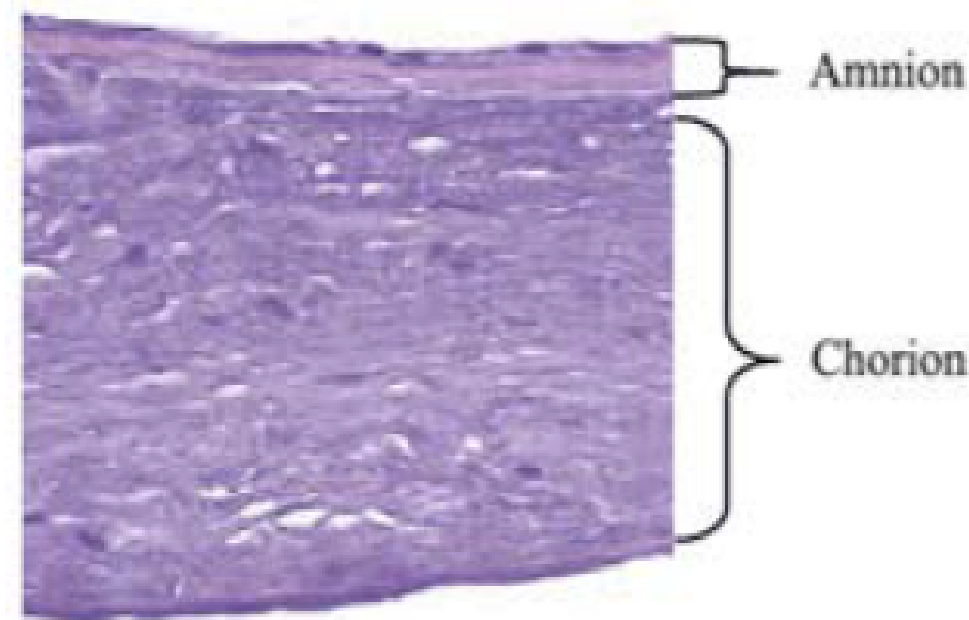


Amniotic Tissue Regenerative Product

Placental Membranes



Histology

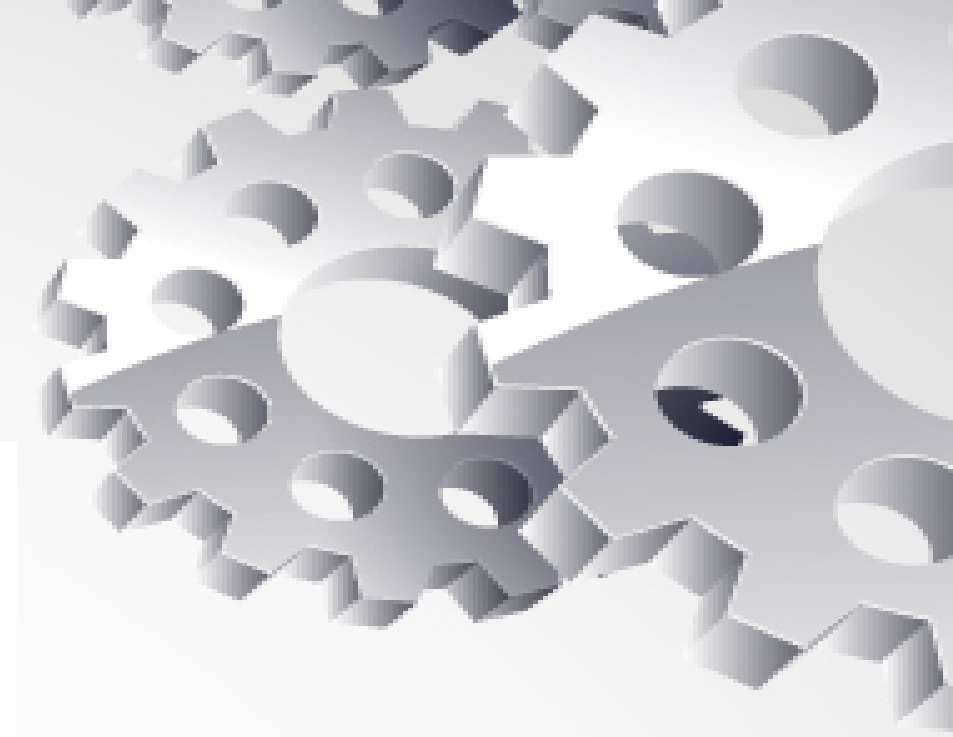


Preparation

1. Amnion is manually separated from chorion.
2. Amnion cut to sizes, sterilized and packaged either “wet” (hydro) or “dry.”
1. Injectable amnion – amnion subjected to freeze fracturing in liquid nitrogen. Membrane fragments range between 200 μ (0.20 mm) and 20 μ (0.02 mm).
1. A slurry of membrane fragments is prepared by adding amniotic fluid and freezing down in liquid nitrogen in various size ampules.
1. All products contain a serum-free cryopreservative.

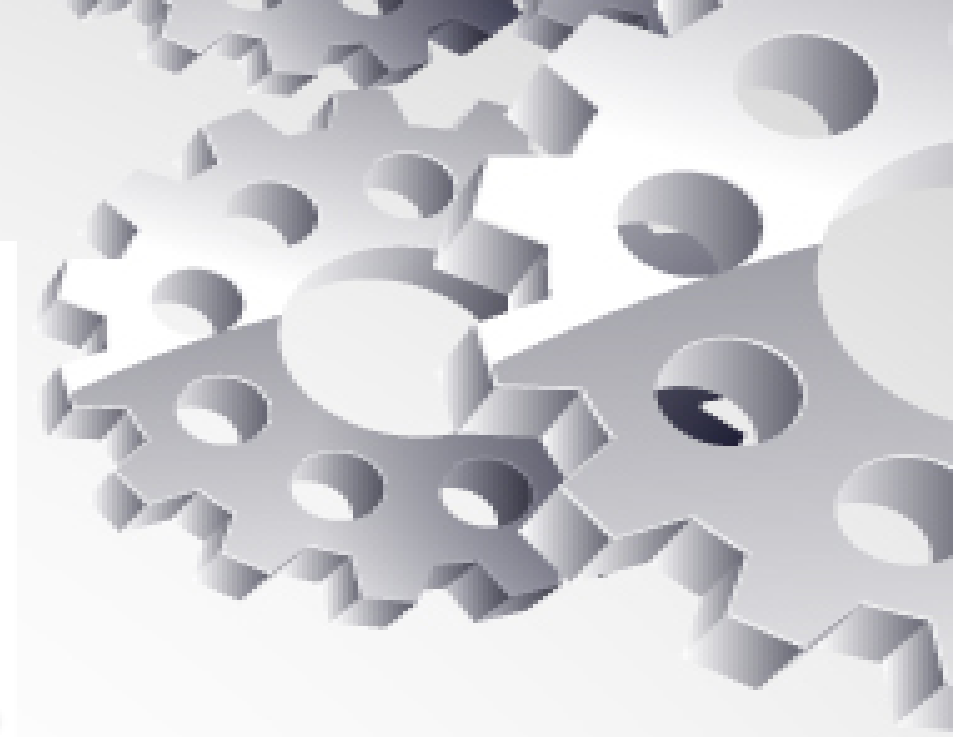
Features of the Placental Allograft

1. Because the allograft very low expression of HLA Class II antigens, it is immunoprivileged, i.e., it does not activate an immune response or tissue rejection.
1. The allograft has been regulated by the FDA since 2006.
1. No adverse serious events have been reported. It's worst "negative effect" so far has been no clinical response.



Mechanism of Action

1. Since the cells in the Amniotic Tissue Product do not proliferate or differentiate, their effects are thus limited to the secreted materials including:
 - Growth factors (VEGF, TGF β 1, PDGF, etc.)
 - Cytokines: e.g., TLR-3, etc.
 - Hyaluronic Acid, IL-10,
 - *• Microparticles (exosomes) containing microRNAs
 - Scaffold: Type I, II, III, V and VI Collagen
2. Regenerative stem cells are not in the product! However, the allograft appears to stimulate the migration and differentiation of resident stem cells by *the microRNAs* which in turn may contribute to regenerative healing.
3. A significant benefit of MSCs is their ability to stimulate neovessels, and provide potent antibacterial and anti-inflammatory activity



L'ultima possibilità...

