

Le differenze di genere nel dolore

Quaderni della Fondazione Pfizer

A cura di Anna Maria Aloisi



Pubbli•house srl
e d i z i o n i
www.artesanitaria.it

Testi:
Anna Maria Aloisi
Dipartimento di Fisiologia,
Università degli Studi di Siena.

Stampa: Arti Grafiche Nobili Sud
Santa Rufina Cittàducale - Rieti

ISBN 88-88940-07-4

Copertina a cura della Pubbli•house

Indice

Premessa , Maria Pia Ruffilli	pag. 5
Prefazione , Patrizia Gabrielli	pag. 7
Introduzione	pag. 9
Maschi o femmine	pag. 18
Vocabolario	pag. 19
Metodologia	pag. 20
Le schede del dolore	pag. 21
Conclusioni	pag. 83
Glossario: le patologie più frequenti nel sesso femminile	pag. 84
Glossario: le patologie più frequenti nel sesso maschile	pag. 86

Premessa

Maria Pia Ruffilli

Presidente Fondazione Pfizer

Un contributo alla ricerca

Nel corso degli ultimi vent'anni l'interesse per il "pregiudizio di genere" nella ricerca clinica è indubbiamente aumentato. La comunità medico-scientifica internazionale, in contesti circoscritti ma degni di notevole considerazione, ha iniziato a porre in evidenza tale problematica, sottolineando come nei trial clinici su molte patologie si tenda, troppo spesso, a non tenere in adeguata considerazione la prevalenza numerica del sesso femminile nella popolazione generale, oltre alle differenze biologiche tra uomo e donna. Questa tendenza può portare riflessi negativi su diagnosi, prognosi e terapia, quindi sull'efficacia delle cure e sulla qualità della vita.

Anche in Italia sono sempre più numerosi gli studi volti a far emergere il pregiudizio di genere che influenza la scienza medica e la pratica sanitaria nazionale.

Di fronte a tutto questo Fondazione Pfizer ha deciso, in linea con la propria missione di promuovere la salute, di impegnarsi coerentemente con i propri obiettivi, tra i quali è fondamentale quello di favorire ed incrementare la conoscenza ed il progresso scientifico attraverso la promozione di attività di ricerca.

All'interno del progetto "Medicina, singolare maschile", avviato nel 2004 con l'associazione Donne e Scienza, proprio per offrire un sostegno allo studio del pregiudizio di genere nelle diverse aree mediche, Fondazione Pfizer ha promosso, in collaborazione con l'Università di Siena, uno studio sulle differenze di genere nel dolore cronico benigno, coordinato dalla professoressa Anna Maria Aloisi.

Con la pubblicazione del Quaderno "Le differenze di genere nel dolore" Fondazione Pfizer intende, pertanto, divulgare i risultati emersi fino a questo punto con il preciso intento di fornire uno strumento utile per gli operatori del settore sia a livello scientifico che istituzionale.



Prefazione

Patrizia Gabrielli

Delegata del Rettore dell'Università di Siena
agli studi sulle donne e sulle relazioni di genere

Dopo i primi faticosi passi intrapresi negli anni Settanta, gli studi sulle donne e sulle relazioni di genere hanno acquisito consistenza e spessore nel panorama scientifico italiano. Sebbene la loro affermazione abbia seguito un percorso tutt'altro che lineare e continuo, ed ancora oggi essi non rappresentino una realtà uniformemente radicata nelle università italiane, studiose di diverse discipline si applicano con rigore e metodo nella ricerca raggiungendo interessanti e innovativi risultati, ed anche il mercato editoriale ha conosciuto una non trascurabile estensione.

Sin dalla fine degli anni Ottanta, l'Università degli Studi di Siena ha seguito con particolare attenzione il fenomeno proponendosi come luogo di elaborazione e di ricerca, di trasmissione e di formazione nell'area degli studi sulle donne e sul genere. Da più di quindici anni l'Ateneo senese coltiva progetti volti al potenziamento di questi studi, rivolgendosi sia al piano della ricerca sia a quello della diffusione e della trasmissione, sia alla formulazione e realizzazione di progetti formativi mirati. Rientrano in questa cornice la Scuola Estiva "La Certosa delle Donne", nata nel 1990, promossa in collaborazione con il Dottorato in Storia delle Scritture Femminili (Università degli Studi di Roma - La Sapienza). La Scuola, che si svolge annualmente presso la splendida e prestigiosa sede della Certosa di Pontignano, dell'Università di Siena, si propone come un centro di incontro interdisciplinare; le sue sedici edizioni hanno visto la presenza di studiose di fama nazionale ed internazionale e la frequenza di circa 1700 corsiste: studentesse, ricercatrici e donne impegnate in diverse professioni, tutte decise a riflettere insieme sulle nuove acquisizioni delle moderne culture e sugli effetti prodotti dall'applicazione della categoria *Gender* sulle singole discipline e i loro rispettivi statuti e paradigmi.

Nel corso degli anni si sono affiancate alla Scuola Estiva altre iniziative con l'obiettivo di mettere a disposizione energie e competenze nell'ambito della formazione delle adulte; hanno acquisito spessore le attività a favore delle politiche di Pari Opportunità, una legislazione che, per essere correttamente applicata, richiede la presenza di figure professionali idonee e dotate di specifiche competenze. Costituisce un esempio in tal senso il corso di formazione *Donne, diritti, pari opportunità. Prospettive storiche, progettualità future*, che si è svolto a Poppi (Arezzo) nell'aprile 2004, progettato dall'Università di Siena e promosso in collaborazione con la Provincia di Arezzo; quello *Pari Opportunità. Realizzazione e Progetti*, svoltosi a Massa dall'8 al 10 giugno 2005 in collaborazione con il Comitato Pari Opportunità del Comune di Massa, fino alla recente realizzazione con il Ministero delle Pari Opportunità del corso *Donne, Politica e Istituzioni - percorsi formativi per la promozione delle pari opportunità nei centri decisionali della politica*.

Sempre al fine di intensificare la circolazione e la valorizzazione degli studi e delle ricerche sul Genere l'Università di Siena ha avviato, a partire dal 2001, la pubblicazione della collana *Quaderni di Studi sulle donne*, giunta al suo sesto volume.

Nonostante la consapevolezza di un diffuso interesse per gli studi sul Genere nel campo medico-scientifico e la presenza in Italia di un'autorevole associazione quale *Donne e Scienza*, che tanto ha operato e opera per rimuovere pregiudizi e ostacoli ai fini di una loro piena affermazione, la progettualità dell'Università di Siena si è rivolta principalmente al settore umanistico, con qualche incursione nel campo dell'economia.

Restava vivo il desiderio e l'ambizione di misurarsi con altri ambiti disciplinari, di potenziare e di intrecciare le attività di ricerca e di divulgazione sviluppate dalla storia, dalla letteratura, dalla filosofia con quelle ormai ampiamente praticate nel settore scientifico, dalla biologia alla medicina, dalla matematica all'economia.

L'incontro con la Fondazione Pfizer e la proposta di partecipare al progetto *Medicina, singolare maschile*, con lo studio realizzato nel 2004-2005 dalla collega Professoressa Anna Maria Aloisi sul tema delle differenze di genere nel dolore cronico benigno, è stata dunque accolta con entusiasmo, uno stato d'animo che si è andato consolidando di fronte ai risultati di ricerca che queste pagine consegnano e alla felice collaborazione con il Presidente, la Dottoressa Maria Pia Ruffilli e il Foundation Manager, il Dottor Giovanni Sbaffi. In entrambi i casi professionalità, concretezza, disponibilità allo scambio hanno reso piacevole il lavoro.

Introduzione

Un uomo ed una donna, più o meno della stessa età sono ricoverati in camere separate. Entrambi hanno ricevuto un bypass al cuore ed entrambi hanno dolore. Quanto dolore, naturalmente, è difficile da definire, dal momento che il dolore è invisibile e soggettivo. Applicando la scala da 1 a 10, la donna dà al suo dolore un valore di 8, lo descrive in dettaglio: è profondo e bruciante, e più intenso di notte. Dall'altra parte l'uomo giace, soffrendo in silenzio, quando pressato, egli dice all'infermiera che il suo dolore è forse 4.

La domanda a questo punto è: "chi riceverà più morfina?" Studi effettuati per rispondere a questa domanda hanno dimostrato che dopo la chirurgia gli uomini chiedono e ricevono più morfina per sedare il loro dolore delle donne. È vero che molti pazienti con dolore sono sotto-trattati per il loro dolore, ma le donne sono, se possibile, ancor più dimenticate.

Marny Jackson

Perché dobbiamo parlare di uomini e di donne? Cosa c'entra il sesso e/o il genere nel dolore? Se ci sono differenze tra i due sessi, a cosa sono dovute? In queste pagine cercheremo di rispondere a queste domande.

Se pensiamo alle possibili differenze tra i due sessi, quella più ovvia e ben studiata si riferisce al sistema riproduttivo. Al contrario, molto poco è stato fatto per studiare le differenze presenti in altri sistemi come per esempio nel sistema digerente o nelle vie della sensibilità. Nei libri di medicina sono pochissimi i riferimenti a differenze morfologiche e/o funzionali anche per informazioni già presenti nella letteratura scientifica.

Si continua ancora oggi ad insegnare ai futuri medici che i pazienti che si troveranno davanti saranno uomini, giovani/adulti, di sesso maschile e di razza bianca.

Anche nello studio del dolore per molti anni si è fatto finta che i pazienti sofferenti di dolore fossero solo maschi giovani, e solo agli inizi degli anni novanta, il lavoro di sensibilizzazione svolto da ricercatori come Karen Berkley, ha piano piano introdotto questo aspetto del problema negli studi sul dolore (Berkley, 1992; Ruda 1993). In effetti, nei lavori scientifici non veniva neppure riportato il sesso dei soggetti studiati, uomini o animali che fossero, dando per scontato che fossero

maschi. La conseguenza pratica di questo atteggiamento è stata che molti di questi lavori sono praticamente inutilizzabili.

Le ragioni addotte per spiegare la mancanza dei soggetti di sesso femminile nella quasi totalità degli studi sono state le più varie tra cui le "difficoltà" presenti nella corretta valutazione delle molteplici variabili a carico del sesso femminile: l'età riproduttiva, i rapidi cambiamenti ormonali, la gravidanza. Inoltre, in molti studi la presenza di soggetti di sesso femminile era solamente riportata come numero, ma non venivano fornite informazioni sul ciclo mestruale, sull'età, ecc. (Becker et al., 2005)

Comunque le varie difficoltà non hanno impedito una progressiva presa di coscienza del problema, con studi sempre più mirati alla valutazione delle differenze tra i sessi, sia a livello di morfologia che di funzione dei vari organi e apparati. In particolare, l'importante differenza presente a livello clinico tra maschi e femmine, la presenza cioè di molte più donne sofferenti di dolore cronico che uomini, ha fatto sì che i clinici ed i ricercatori ponessero sempre più attenzione al fattore sesso. Questo ha permesso di acquisire numerose informazioni soprattutto sull'influenza degli ormoni gonadici e sulle strutture del sistema nervoso coinvolte nel dolore. Più recentemente sono stati studiati altri aspetti molto importanti quale, ad esempio, la differenza di genere nella risposta alla terapia permettendo la scoperta di differenze sostanziali nell'uso di molti farmaci.

Uomini, donne e dolore

Quando nello studio del dolore si è cominciato a valutare in che cosa consistesse la differenza fra donne e uomini, ci si è resi conto che in molti tipi di dolore cronico le donne denunciavano livelli di dolore più severi, più frequenti e di maggiore durata degli uomini (emicrania, cefalea muscolotensiva, dolore facciale, dolore muscoloscheletrico e osteoarticolare, fibromialgia). D'altra parte certe patologie dolorose si riscontrano prevalentemente negli uomini come la cefalea a grappolo.

Dal momento in cui si è preso coscienza di questi dati e si è iniziato a valutare l'influenza del genere sul dolore, è emerso chiaramente che:

- certe sindromi dolorose si riscontrano prevalentemente in un sesso perché collegate a patologie più frequenti in quel sesso; ad esempio, la neuropatia diabetica si riscontra prevalentemente nella donna perché il diabete è molto più diffuso nel sesso femminile
- la maggiore incidenza di alcune sindromi dolorose in un solo sesso non è facilmente comprensibile. Perché, ad esempio, moltissime forme di emicrania e di fibromialgia sono più frequenti nelle donne? Perché la cefalea a grappolo è tipica degli uomini?

D'altra parte, per altri aspetti del dolore il genere riveste una particolare importanza. Per esempio, alcuni studi (*vedi Teutsch, 2003*) hanno dimostrato che i medici trattano più seriamente una patologia quando è riportata da un uomo rispetto ad una donna, nonostante i soggetti si presentino con gli stessi sintomi. Inoltre, sebbene sia stato documentato che le donne consumano più

analgesici rispetto agli uomini, i medici prescrivono oppioidi più frequentemente, e con dosaggi maggiori, agli uomini che alle donne, mentre sembrano considerare più facilmente le componenti psicologiche della malattia nel caso di pazienti donna, rispetto agli uomini.

Karen Berkley, la neurofisiologa statunitense che ha avuto il merito di stimolare l'inizio del dibattito su "Sex, Gender and Pain", scrive: "il dolore ci avvisa di un pericolo, ci dice di stare attenti e di fare qualcosa a riguardo". La maggiore sensibilità al dolore presente nelle donne e la loro maggiore attenzione al dolore potrebbero essere intesi come un meccanismo protettivo che contribuisce al mantenimento della loro salute.

In effetti, il primo approccio verso la soluzione di un problema è quello di riconoscerlo, e le donne sembra che riconoscano il problema più precocemente. Rispondere al dolore non è una debolezza, ma una forza adattativa.

Anche accettando questa spiegazione, rimane da valutare quali siano le strutture del nostro corpo coinvolte in questi processi e in cosa questi processi siano diversi nei due sessi. In particolare, molti sforzi si stanno facendo per comprendere le influenze esercitate dal corredo genetico dei soggetti e dai livelli e variazioni cicliche degli ormoni. Sono proprio questi due i campi principali su cui si è concentrata la ricerca. Studi di genetica hanno dimostrato la presenza di differenze tra i sessi in certi ceppi di topi ma non in altri: la presenza di un certo gene sembra dare informazioni sulla maggiore o minore sensibilità al dolore.

Per esempio, donne di carnagione chiara e capelli rossi sembrano essere meno sensibili al dolore di donne con capelli scuri o biondi. Questo è dovuto alla presenza di una mutazione sul gene della melanina.

(*Mogil et al., 2005*).

Gli ormoni gonadici sono l'altro argomento su cui si sono focalizzati gli studi di genere. Gli estrogeni e gli androgeni, in particolare,

sono stati modificati in numerose tipologie di esperimenti. Il dato che ne è emerso indica chiaramente una partecipazione degli ormoni gonadici alla modulazione delle vie e dei centri nervosi coinvolti nel dolore. (*Aloisi, 2003*).

Sesso, genere e dolore sperimentale

Nei numerosi studi condotti su uomini e donne sane (*per es. Gazerani et al., 2005; Keog et al., 2004; Arendt-Nielsen et al., 2004*) è stata esaminata la sensibilità al dolore verso stimoli nocicettivi indotti sperimentalmente. Sono stati usati svariati mezzi per indurre il dolore, generando stimoli di natura meccanica, elettrica e termica di durata e caratteristiche variabili (stimoli tonici o fasici, singoli o ripetuti), e in diverse parti del corpo.

I parametri studiati per determinare le caratteristiche del dolore percepito, comprendono la soglia, la tolleranza, l'intensità, e parametri autonomici, come variazioni nella frequenza cardiaca e nella pressione arteriosa. Questo tipo di studio riguarda la psicofisica del dolore e si limita a valutare nei soggetti le risposte soggettive ad un dato stimolo. Negli studi in cui si sono trovate differenze significative le donne mostrano sempre una sensibilità al dolore maggiore degli uomini. Le differenze più consistenti tra maschi e femmine si sono ottenute quando il dolore veniva indotto con una pressione meccanica, o altri metodi che producevano una sensazione dolorosa profonda e prolungata, come la risposta ischemica o termica. Questo è interessante, dal momento che proprio questo tipo di stimolo può mimare più accuratamente il dolore clinico, come ad esempio i crampi muscolari ed il mal di testa. È interessante notare che in diversi lavori in cui sono stati utilizzati altri stimoli non è stata trovata differenza tra i sessi. Si ritiene comunque che quest'ultimo risultato si

debba soprattutto allo scarso numero di soggetti testati.

La mancanza di un risultato definitivo a livello sperimentale non cambia, comunque, il dato clinico: ci sono molti più pazienti donne sofferenti di dolore cronico che uomini.

Roger Fillingim, un ricercatore americano che da molti anni si occupa di ricerca sul dolore, ha dimostrato che nelle donne sane, ma non negli uomini sani, la soglia ad una stimolazione nocicettiva è correlata ad un maggior numero di episodi di dolore durante i mesi precedenti, e solamente il sistema nervoso centrale femminile è in grado di memorizzare informazioni capaci di modificare (amplificare) successivi eventi anche solo di carattere sperimentale.

(*Fillingim, 2000*).

Infine, è noto che molte donne sofferenti di dolore cronico, come il dolore temporomandibolare, il mal di testa e la fibromialgia, mostrano una maggiore sommazione temporale indotta da stimoli nocicettivi rispetto ai controlli. In pratica, in risposta ad una stimolazione nocicettiva ripetuta, i pazienti con dolore temporomandibolare e fibromialgia percepiscono sensazioni postume di maggiore ampiezza, e riportano dolore di intensità maggiore rispetto ai controlli.

(*Fillingim, 2000*).

Nelle correlazioni cercate tra il dolore sperimentale e quello clinico, è stato dimostrato che la maggiore sensibilità al dolore sperimentale e la maggior frequenza di dolore cronico sono in relazione tra di loro. Infatti, pazienti con fibromialgia, mal di testa, dolore temporomandibolare e sindrome del colon irritabile mostrano una maggiore sensibilità al dolore indotto in laboratorio rispetto a soggetti senza dolore. (*Fillingim, 2000*).

Cause-ipotesi differenze sessuali

Nelle varie reviews oggi disponibili (*per es. Berkley, 1997; Fillingim 2000*) sono stati spesso elencati i fattori che probabilmente

contribuiscono a determinare gli effetti dovuti alle differenze tra i sessi nell'esperienza dolore, sia clinico che sperimentale:

- differenze nei modelli temporali o ciclici degli ormoni sessuali
- differenze nei livelli plasmatici e/o tissutali degli ormoni sessuali che possono alterare molti neurotrasmettitori essenziali nella generazione del dolore
- differenze anatomiche: gli organi genitali femminili rappresentano vie addizionali per traumi e infezioni.

Inoltre, possiamo aggiungere:

- differenza nell'esperienza cognitiva ed emozionale al dolore e nel modo di affrontare il dolore
- differenza di risposta al dolore
- differenza nei ruoli sociali e occupazionali.

Naturalmente la cosa più probabile è che le differenze tra i sessi nell'esperienza del dolore abbiano determinanti multiple, attraverso il contributo di fattori biologici (genetici e fisiologici) e sociali (socialmente appresi) che interagiscono tra di loro.

Differenze anatomo-fisiologiche

La maggior parte degli organi e apparati in cui si sono cercate differenze tra i sessi hanno mostrato diversità morfologiche e funzionali. In particolare, una differenza tra uomini e donne che da sola potrebbe spiegare molte delle patologie tipiche del sesso femminile, è la facilità di accesso fornito dall'utero e vagina a vari agenti patogeni. Le donne avrebbero una maggiore probabilità di sviluppare condizioni infiammatorie che, attraverso l'attivazione di numerosi circuiti ormonali ed immunitari, potrebbero partecipare alla responsività dolorosa viscerale. Infatti, input provenienti da vagina

e utero arrivano ai segmenti T10-L1 e S2-S4 del midollo spinale. È stato dimostrato su animali, che un input continuo o comunque prolungato sui neuroni spinali, induce sensibilizzazione, cioè un aumento della responsività agli stimoli dolorosi (iperalgia). (Berkley, 1997).

Si può ipotizzare quindi una partecipazione di queste strutture tipicamente femminili, all'insorgenza e al mantenimento di stati di dolore cronico. In effetti, è stata più volte descritta una maggiore suscettibilità a certe forme di dolore viscerale in soggetti sofferenti di altra patologia dolorosa. Ad esempio, donne dismenorriche con problemi anche di calcolosi renale, hanno un numero di crisi maggiore rispetto a pazienti non dismenorriche ma con lo stesso problema ai reni.

Ormoni gonadici

Gli ormoni gonadici influenzano il dolore. In alcune patologie si è notata una correlazione tra il dolore e le fasi del ciclo mestruale. Studi epidemiologici (vedi Riley, 1999) dimostrano che in donne sane si può avere un aumento della sintomatologia durante la fase premenstruale (luteinica). Anche in pazienti con la sindrome del colon irritabile o altri disturbi gastrointestinali, cefalea o fibromialgia, si è notato un aumento del dolore durante la fase luteinica del ciclo. In effetti la fase premenstruale corrisponde ad un maggior uso di analgesici. Gli studi effettuati per individuare le strutture e/o i circuiti sensibili agli ormoni gonadici, in grado di modificare i processi nocicettivi, non hanno ancora dato risposte soddisfacenti. Possiamo però sottolineare che l'effetto degli ormoni gonadici nell'indurre differenze di risposte a stimoli dolorosi nei due sessi possono originare sia da un'azione diretta degli ormoni sulle strutture nervose coinvolte a vari livelli nei circuiti del dolore, che da un'azione indiretta attraverso la modulazione di altre strutture che in qualche

modo sono coinvolte nell'insorgenza di una sintomatologia dolorosa. Per esempio, la somministrazione di estrogeni può cambiare il rilascio di acetilcolina nell'ippocampo e quindi i processi di memorizzazione del dolore, ma gli estrogeni possono anche prevenire il riassorbimento osseo e quindi possono ridurre l'incidenza di fratture ed il dolore che ne deriva. (Vedi Aloisi, 2003).

Il coinvolgimento degli steroidi gonadici nelle risposte ormonali, neuronali e comportamentali a stimoli dolorosi è stata oggetto di numerose ricerche condotte dal nostro laboratorio. In una prima serie di esperimenti effettuati su ratti maschi e femmine sottoposti al test della formalina, si erano osservate maggiori risposte al dolore nelle femmine rispetto ai maschi (Aloisi et al., 1994; Aloisi et al., 1996). Si è quindi dimostrato che la deplezione degli androgeni circolanti nei ratti maschi determina un aumento delle risposte al dolore nel test della formalina (Ceccarelli et al., 2003) mentre l'iniezione intracerebroventricolare di estradiolo, sempre in ratti maschi, determina un aumento delle risposte di dolore in risposta alla stessa stimolazione nocicettiva (Ceccarelli et al., 2004), riproducendo in laboratorio la condizione clinica di riferimento. Per quanto riguarda gli effetti sul sistema nervoso centrale si è dimostrato un importante coinvolgimento del sistema limbico nel dolore e l'influenza degli ormoni gonadici su queste strutture. Infatti, è stato dimostrato come una stimolazione dolorosa persistente sia in grado di attivare i neuroni ipotalamici e ippocampali (Aloisi, 1997); queste strutture sono molto importanti in quanto sono coinvolte nei meccanismi di attenzione, apprendimento, memoria e sono in grado di modificare anche i livelli di vigilanza e/o lo stato emotivo del soggetto. Queste funzioni sono naturalmente mediate da neurotrasmettitori, tra cui l'acetilcolina (ACh) svolge un ruolo importantissimo. Nelle femmine i livelli di ACh sono fortemente modulati dalla fase del ciclo estrale, con

livelli massimi di ACh durante il proestro, quando cioè si hanno i più alti livelli di estrogeni. Infatti nel ratto i livelli basali di ACh sono doppi nelle femmine rispetto ai maschi e uno stimolo doloroso determina un aumento della liberazione di ACh: nelle femmine tale aumento è rapido e i livelli rimangono alti per un periodo abbastanza lungo; anche nei maschi è presente un incremento ma è ritardato rispetto alle femmine e anche se non raggiunge la stessa percentuale di aumento.

(Ceccarelli et al., 1999).

In un altro esperimento in cui si misurava l'attivazione della ChAT (l'enzima di sintesi dell'ACh) si è dimostrato che l'attività di questo enzima diminuiva in seguito alla iniezione di formalina, ma che questo effetto era sesso-dipendente, cioè la diminuzione si aveva solo nei maschi mentre nelle femmine la tendenza era verso un aumento.

(Aloisi et al., 1996). Appare quindi evidente che mentre nei maschi i processi neuronali coinvolti nell'attenzione vengono depressi dalla stimolazione nocicettiva, nelle femmine gli stessi sistemi vengono attivati, effetto in cui sicuramente gli estrogeni svolgono un ruolo importante.

Si può quindi ipotizzare che, una volta esposte ad una stimolazione sensoriale, come quella nocicettiva, il SNC delle femmine sia in grado di trattenere una maggiore quantità d'informazioni di quella dei maschi.

Modulazione endogena del dolore

La percezione del dolore è modulata (diminuita) da sistemi endogeni multipli tra cui quello degli oppioidi; è noto che questi possono operare diversamente nelle donne e negli uomini. Questo sistema è implicato nella risposta allo stress, nella soppressione del dolore e nell'azione di farmaci analgesici oppiati.

In modelli animali (e recentemente anche nell'uomo) è stata dimostrata la presenza

di differenze sessuali nell'efficacia delle sostanze oppiacee sia in studi comportamentali che neurochimici. (Craft et al., 2004). È stata recentemente dimostrata (Zubieta et al., 1999) la presenza di differenze tra i sessi nello sviluppo, nell'ampiezza e nella direzione del reclutamento del sistema oppioide in risposta ad una stimolazione nocicettiva sostenuta. In questo studio i maschi dimostravano un maggiore rilascio di oppioidi endogeni e una maggiore attivazione di regioni implicate nella soppressione della qualità sensoriale e affettiva del dolore. Si concludeva, quindi, che il sistema degli oppioidi era meno attivo nelle donne (in fase follicolare) rispetto agli uomini.

Tra i vari parametri che sono stati indicati come regolatori di sistemi del dolore in grado di indurre delle differenze di genere nella risposta al dolore c'è la pressione arteriosa a riposo. L'aumento della pressione arteriosa attiva i barocettori che a loro volta attivano le reti inibitorie centrali del dolore. Questa capacità di regolazione è presente negli uomini mentre è meno evidente nelle donne e addirittura non è presente nelle donne con dolore temporomandibolare.

Fattori cognitivo-affettivi

Nello studio delle differenze tra i sessi alcuni gruppi di ricerca si sono focalizzati anche su fattori psicosociali. In particolare, teorie di apprendimento socio cognitivo propongono che i bambini sviluppino un senso di appartenenza maschile o femminile, detto identità di genere, e acquisiscano conoscenza del loro genere appropriato attraverso gli stessi processi che sono coinvolti in tutti gli apprendimenti. Questo sviluppo include modelli di imitazione, rinforzo e punizione ed, in effetti, si è dimostrato che questo può influenzare anche le risposte al dolore. Per esempio quando i soggetti erano esposti ad un modello di tolleranza al dolore, si aveva un

aumento della loro soglia al dolore di tre volte. Cioè modelli di bassa o alta tolleranza al dolore erano efficaci nell'alterare la risposta a stimoli nocicettivi simili. (Keogh et al., 2004). Questo è in accordo con uno studio in cui si dimostra che il numero di soggetti con dolore di una data famiglia è positivamente associato alla frequenza delle lamentele espresse per il dolore tra gli adulti. Questo è vero soprattutto tra le donne.

Un dato molto importante che in qualche modo sottolinea l'importanza delle condizioni socio-ambientali nel dolore, è quello secondo cui tra le pazienti sofferenti di dolore facciale, quelle che mostravano una storia di abuso sessuale e fisico, accusavano un dolore di grado più severo rispetto alle altre pazienti. (Campbell et al., 2000).

Infine, tra le diverse ipotesi avanzate per spiegare le differenze presenti tra i due sessi nella memoria per eventi emotivamente significativi, ricordiamo la "affect-intensity" e la "cognitive-style". La prima ipotizza che le donne conservino una memoria degli eventi maggiore perché vivono gli avvenimenti più intensamente degli uomini, questo naturalmente porterebbe a depositare gli eventi nella memoria più efficacemente degli uomini. L'altra ipotesi, la "cognitive-style", considera che le donne differiscono dagli uomini nel modo in cui rielaborerebbero la loro esperienza affettiva e nel modo in cui genererebbero le risposte, cioè si ipotizza l'attivazione di sistemi neuronali diversi per esperienze emozionali di comparabile intensità. I dati fino ad ora disponibili sui diversi modelli di attenzione sono più in linea con l'ipotesi "cognitive-style". (Canli et al., 2002).

Donne, uomini e farmaci

Fino a pochi anni fa le donne venivano escluse dalle ricerche cliniche; le ragioni di volta in volta presentate sono state numerose, tra queste un certo credo generale

secondo cui donne e uomini non differivano significativamente in risposta al trattamento nella maggior parte delle situazioni. Inoltre, un altro motivo di esclusione è stata la possibilità che le varie sostanze potessero interferire con il sistema riproduttivo femminile (see Berkley, 1997). Infine, molto spesso si è evitato di inserire le donne perché questo avrebbe introdotto numerose variabili e quindi avrebbe diminuito l'omogeneità della popolazione studiata. Per questi ed altri motivi, la conoscenza sulla risposta terapeutica ai farmaci tra uomo e donna è scarsa. Nelle linee guida messe a punto non molti anni fa e ad oggi accettate dalla comunità scientifica, non solamente si auspica un coinvolgimento dei soggetti di sesso femminile, ma si invita a condurre studi mirati sulle donne al fine di:

- studiare gli effetti del ciclo mestruale e dello stato di menopausa sulla farmacocinetica dei farmaci
- studiare gli effetti degli estrogeni e dei contraccettivi orali sulla farmacocinetica e dinamica, sull'efficacia e sulla tollerabilità dei farmaci.

Oltre a questi fattori che possono influenzare la risposta ai diversi farmaci, esistono differenze morfologiche e funzionali tra i due sessi che devono essere tenute presenti. Prima di tutto la composizione corporea: la percentuale di grasso corporeo è maggiore ed il contenuto di acqua è minore nelle donne; è importante tenere presente che la percentuale di grasso aumenta in entrambi i sessi con l'età. Queste differenze fanno sì che per farmaci lipofili, come oppioidi e benzodiazepine, il volume di distribuzione per Kg peso corporeo generalmente è maggiore nelle femmine che nei maschi. Al contrario, il volume di distribuzione per farmaci solubili nell'acqua, come i miorilassanti, saranno più bassi nelle femmine che nei maschi.

Per le poche sostanze di cui si è valutato l'influenza del genere sulla loro efficacia, le differenze tra i due sessi sono apparse subito importanti. Per esempio, differenze di risposta alla terapia analgesica sono state documentate per due classi di agenti analgesici molto importanti: gli antinfiammatori non steroidei e gli oppioidi.

I farmaci antinfiammatori non steroidei sono ampiamente usati per trattare problemi di dolore acuto e cronico. Per esempio lo studio dell'effetto dell'ibuprofene, un importante antiinfiammatorio non steroideo ampiamente usato per la sua capacità di ridurre il dolore, anche sperimentale, ha dimostrato che l'effetto analgesico era presente in soggetti sani maschi ma non in femmine (Walker and Carmody, 1998). La concentrazione plasmatica era simile nei due sessi e quindi la differenza di genere non poteva essere attribuita ad un'adeguata dose di ibuprofene e neanche ai livelli iniziali di dolore, dal momento che l'analgesia era misurata proprio come variazione dalla baseline. Questo risultato non è inaspettato dal momento che era già stata notata una forte variabilità individuale nella risposta agli antinfiammatori non steroidei, però il genere non era ancora stato studiato. Questo è da tenere presente dal momento che molte condizioni dolorose, per cui i farmaci non antiinfiammatori steroidei sono usati, si riscontrano prevalentemente nelle donne.

In soggetti sani gli effetti analgesici della morfina mostravano: maggiore efficacia nella donna, un inizio più lento e termine degli effetti più lenti, soglia e tolleranza al dolore confrontabili tra i due sessi, nessuna differenza nella concentrazione plasmatica di morfina o dei suoi metaboliti. (Craft et al., 2004).

In una serie di studi effettuati su dolore post-operatorio in pazienti con il sistema di somministrazione controllato direttamente dal paziente (PCA), si è visto che i maschi

consumavano circa 2,4 volte più oppioidi rispetto alle femmine. (Pleym et al., 2003; Cicero et al., 2003; Aubrun et al., 2005).

In effetti, è stato dimostrato che i maschi necessitano di almeno il 60% in più di morfina delle donne per ottenere lo stesso sollievo dal dolore. Questo significa che le donne sono più sensibili degli uomini alla morfina. In letteratura sono presenti anche articoli in cui questa differenza non è presente.

(Vedi *Fillingim et al., 2005*).

Questi risultati implicano l'esistenza di complesse differenze di genere nei circuiti coinvolti nella modulazione del dolore.

Infine, dal momento che le donne hanno una gettata cardiaca minore, questo porterà di conseguenza ad avere una clearance epatica minore. In effetti, il metabolismo degli oppiacei a livello epatico è diverso nell'uomo e nella donna, e queste differenze dipendono dalla presenza in circolo di ormoni sessuali. Dal momento che i metaboliti della morfina sono attivi, la risposta terapeutica diversa tra uomo e donna può essere ricercata anche in questo processo.

Queste informazioni sono importanti perché le differenze tra i sessi, per quanto riguarda farmacocinetica e farmacodinamica, possono modificare l'efficacia dei farmaci e indurre effetti collaterali non previsti.

Bibliografia

Aloisi AM. Gonadal hormones and sex differences in pain reactivity. *Clin J Pain.* 2003; 19:168-74.

Aloisi AM, Albonetti ME, Carli G. Sex differences in the behavioural response to persistent pain in rats. *Neurosci Lett.* 1994; 179:79-82.

Aloisi AM, Albonetti ME, Carli G. Formalin-induced changes in adrenocorticotrophic hormone and corticosterone plasma levels and hippocampal choline acetyltransferase activity in male and female rats. *Neuroscience.* 1996; 74:1019-24.

Aloisi AM, Zimmermann M, Herdegen T. Sex-dependent effects of formalin and restraint on c-Fos expression in the septum and hippocampus of the rat. *Neuroscience.* 1997;81:951-8.

Arendt-Nielsen L, Bajaj P, Drewes AM. Visceral pain: gender differences in response to experimental and clinical pain. *Eur J Pain.* 2004; 8:465-72.

Becker JB, Arnold AP, Berkley KJ, Blaustein JD, Eckel LA, Hampson E, Herman JP, Marts S, Sadee W, Steiner M, Taylor J, Young E. Strategies and methods for research on sex differences in brain and behavior. *Endocrinology.* 2005; 146:1650-73.

Berkley KJ. Sex differences in pain. *Behav Brain Sci.* 1997; 20:371-80;

Berkley KJ. Vive la difference! *Trends Neurosci.* 1992;15:331-2.

Aubrun F, Salvi N, Coriat P, Riou B. Sex- and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief. *Anesthesiology.* 2005; 103:156-60.

Campbell LC, Riley JL 3rd, Kashikar-Zuck S, Gremillion H, Robinson ME. Somatic, affective, and pain characteristics of chronic TMD patients with sexual versus physical abuse histories. *J Orofac Pain.* 2000; 14:112-9.

Canli T, Desmond JE, Zhao Z, Gabrieli JD. Sex differences in the neural basis of emotional memories. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99:10789-94.

Ceccarelli I, Casamenti F, Massafra C, Pepeu G, Scali C, Aloisi AM. Effects of novelty and pain on behavior and hippocampal extracellular ACh levels in male and female rats. *Brain Res.* 1999; 815:169-76.

Ceccarelli I, Scaramuzzino A, Massafra C, Aloisi AM. The behavioral and neuronal effects induced by repetitive nociceptive stimulation are affected by gonadal hormones in male rats. *Pain.* 2003; 104:35-47.

Ceccarelli I, Fiorenzani P, Grasso G, Lariviere WR, Massafra C, Massai L, Muscettola M, Aloisi AM. Estrogen and mu-opioid receptor antagonists counteract the 17 beta-estradiol-induced licking increase and interferon-gamma reduction occurring during the formalin test in male rats. *Pain.* 2004; 111:181-90.

Cicero TJ, Aylward SC, Meyer ER. Gender differences in the intravenous self-administration of mu opiate agonists. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003; 74:541-9.

Craft RM, Mogil JS, Aloisi AM. Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. *Eur J Pain.* 2004; 8:397-411.

Fillingim RB. Sex, gender, and pain: women and men really are different. *Curr Rev Pain.* 2000; 4:24-30.

Fillingim RB, Ness TJ, Glover TL, Campbell CM, Hastie BA, Price DD, Staud R. Morphine responses and experimental pain: sex differences in side effects and cardiovascular responses but not analgesia. *J Pain.* 2005; 6:116-24.

Gazerani P, Kaeseler Andersen O, Arendt-Nielsen L. A human experimental capsaicin model for trigeminal sensitization. Gender-specific differences. *Pain.* 2005; [Epub ahead of print]

Giamberardino MA, Berkley KJ, Iezzi S, de Bigontina P, Vecchiet L. Pain threshold variations in somatic wall tissues as a function of menstrual cycle, segmental site and tissue depth in non-dysmenorrheic women, dysmenorrheic women and men. *Pain.* 1997; 71:187-97.

Keogh E, Hamid R, Hamid S, Ellery D. Investigating the effect of anxiety sensitivity, gender and negative interpretative bias on the perception of chest pain. *Pain.* 2004; 111:209-17.

Mogil JS, Ritchie J, Smith SB, Strasburg K, Kaplan L, Wallace MR, Romberg RR, Bijl H, Sarton EY, Fillingim RB, Dahan A. Melanocortin-1 receptor gene variants affect pain and mu-opioid analgesia in mice and humans. *J Med Genet.* 2005; 42:583-7.

Pleym H, Spigset O, Kharasch ED, Dale O. Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003; 47:241-59.

Riley JL 3rd, Robinson ME, Wise EA, Price DD. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain.* 1999; 81:225-35.

Ruda MA. Gender and pain. *Pain.* 1993; 53:1-2.

Teutsch C. Patient-doctor communication. *Med Clin North Am.* 2003 Sep;87(5):1115-45.

Zubieta JK, Dannals RF, Frost JJ. Gender and age influences on human brain mu-opioid receptor binding measured by PET. *Am J Psychiatry.* 1999; 156:842-8.

Walker JS, Carmody JJ. Experimental pain in healthy human subjects: gender differences in nociception and in response to ibuprofen. *Anesth Analg.* 1998; 86:1257-62.

Maschi o femmine

Quello che fa la differenza è, l'averne o non averne un cromosoma Y. Piccolo con i suoi 25 geni, soprattutto se confrontato con il cromosoma X ricco di ben 1000 -1500 geni.

È da questo piccolissimo Y che partono quei comandi essenziali per far sviluppare i testicoli e quindi iniziare lo sviluppo in senso maschile attraverso il loro prodotto principale, il testosterone.

Questo ormone non solo mascolinizza il corpo, ma agisce modificando la struttura e funzione del sistema nervoso.

La differenza però non è da attribuire tutta agli ormoni, i geni continuamente intervengono nella regolazione del sistema nervoso e del comportamento.

Nelle femmine uno dei due cromosomi X deve essere inattivato. Da questa scelta sembra dipendere molto del futuro sviluppo femminile. In effetti che venga inattivato l'X materno o paterno fa la sua differenza. Questo effetto è definito come imprinting genetico del cromosoma.

Per comprendere quali possano essere le differenze sessuali dipendenti dai geni più che dagli ormoni, possiamo fare l'esempio del sistema dopaminergico. Il cromosoma Y è in grado di stimolare il sistema nervoso in modo da far crescere un maggior numero di neuroni dopaminergici. I neuroni dopaminergici sono coinvolti nella ricompensa e motivazione e modulano anche la coordinazione motoria; vengono danneggiati nella malattia di Parkinson, un disordine che affligge due volte più gli uomini delle donne.

D'altra parte grossolane differenze morfologiche non sono necessariamente accompagnate da differenze funzionali. Per esempio, sempre nel cervello è stato dimostrato che le donne hanno dal 15 al 20 % più sostanza grigia degli uomini mentre quest'ultimi hanno un volume cerebrale maggiore. Tutto questo non incide sui test di intelligenza che danno risultati simili nei due sessi.

Vocabolario

Sesso. Questo termine si usa per classificare l'organismo vivente, generalmente come maschio o femmina in accordo con gli organi riproduttivi e le funzioni assegnate dai cromosomi

Genere. Questo termine viene usato per indicare la rappresentazione della persona come maschio o femmina, cioè l'acquisizione di una femminilità o mascolinità. Il genere è radicato nella biologia e modellato dall'ambiente e dall'esperienza.

Prevalenza e incidenza. La prevalenza di una patologia ed in particolare delle sindromi dolorose croniche è il prodotto dell'incidenza o frequenza di comparsa, il numero di episodi in un certo periodo e la durata media di ogni episodio.

Per questo la maggiore prevalenza di una patologia in un sesso è dovuta:

- ad una maggiore frequenza di inizio
- ad una maggiore probabilità di ricomparsa
- a episodi di durata più lunghi
- ad una combinazione di questi elementi.

Questi fattori forniscono una misura del carico sociale indotto da una malattia in quanto indicano quanti appartenenti ad una determinata popolazione soffrono di quella malattia durante un periodo definito.

Metodologia

Punto di partenza di questa ricerca è stata l'ultima edizione della Classificazione del Dolore Cronico, pubblicata dall'International Association for the Study of Pain (IASP) nel 1994*. Da questa si è ricavato che le sindromi dolorose croniche classificate sono 330 (non sono incluse in questo numero quelle direttamente collegate a patologie tumorali o a lesioni traumatiche o genetiche). La ricerca, condotta sulla letteratura internazionale tramite PubMed (U.S. National Library of Medicine) ha mostrato che soltanto per 66 di queste 330 patologie (pari al 20% del totale) è stata menzionata una variabile riferibile al sesso.

Un'ulteriore ricerca, condotta utilizzando il nome della sindrome dolorosa, ad esempio "migraine", e i termini "gender" e "sex differences", ha evidenziato come per sole 15 patologie gli studi effettuati abbiano cercato di valutare l'incidenza del genere. Per le restanti 51 sindromi dolorose i dati sono spesso relativi non ad analisi vere e proprie, ma a mere ipotesi avanzate in base a osservazioni personali del ricercatore. Tutte le 66 patologie che includono nei parametri studiati la differenza tra i sessi sono state considerate in questa ricerca, suddivise per gruppi. Per ciascuna patologia è stata stilata una scheda che riporta le differenze nella patogenesi, sintomatologia, terapia e decorso, riferibili alla differenza tra i sessi. Le patologie in molti casi sono state trattate solo brevemente perché i dati a disposizione non erano conclusivi e quindi in grado di fornire una risposta chiara al quesito: perché questa patologia è più frequente nelle donne?

Obiettivi della ricerca

- a verificare la presenza di differenze tra i sessi nelle diverse sindromi dolorose croniche
- b raccogliere informazioni per ogni condizione riguardo gli effetti del genere su patogenesi, sintomatologia, terapia e decorso.

* Riferimenti bibliografici: International Association for the Study of Pain, IASP Press, Classification of Chronic Pain, II Edition, Editors Harold Merskey and Nikolai Bogduk, 1994, 240 pp, ISBN 0-931092-05-1

Le schede del dolore

pag. 22	Sindromi relativamente generalizzate
pag. 33	Nevralgie della testa e della faccia
pag. 37	Dolore cranio-facciale di origine muscoloscheletrico
pag. 41	Lesioni dell'orecchio, del naso e della cavità orale
pag. 44	Sindromi cefalalgiche primarie, disordini vascolari e sindromi del liquor
pag. 55	Disordini muscoloscheletrici suboccipitali e cervicali
pag. 56	Dolore a spalla, braccio e mano
pag. 58	Patologia vascolare degli arti
pag. 60	Malattie del collagene degli arti
pag. 61	Malattie da vasodilatazione funzionale degli arti
pag. 63	Insufficienza arteriosa agli arti
pag. 64	Dolore toracico viscerale e non
pag. 69	Dolore toracico riferito all'addome o al tratto gastrointestinale
pag. 70	Dolore addominale di origine neurologica
pag. 71	Dolore addominale di origine viscerale
pag. 76	Sindromi dolorose addominali da malattie sistemiche
pag. 77	Disordini di vescica, utero, ovari e annessi
pag. 79	Sindromi locali della gamba o del piede: dolore di origine neurologica
pag. 81	Sindromi dolorose spinali o radicolari lombari
pag. 82	Dolore spinale diffuso o generalizzato

Sindromi relativamente generalizzate

Neuropatia periferica

Dolore cronico, bruciante, profondo, continuo o intermittente, a livello degli arti causato da patologie generalizzate o localizzate dei nervi periferici, con segni di perdita della sensibilità, atrofia e/o perdita dei riflessi.

Neuropatia periferica è un termine generico che indica la lesione di una fibra nervosa, generalmente con degenerazione assonale. Il dolore si manifesta soprattutto in seguito a lesioni di fibre di piccolo calibro. Dal momento che questa ampia definizione include tutte le varietà e cause di malattie nervose periferiche solo una diagnosi esatta può indicare la vera origine.

Molte delle patologie che possono indurre la neuropatia sono più frequenti nelle donne.

Colpisce il 2-8% della popolazione, soprattutto di età avanzata.
La causa più comune in occidente è il diabete mellito.
In Asia, India e Africa la causa più frequente è la lebbra.

Sono comprese nella neuropatia periferica

- mononeuropatia
- mononeuropatia multipla
- polineuropatia

Mononeuropatia: implica una lesione focale di un singolo nervo periferico. Le cause più comuni sono: traumi, compressione focale, intrappolamento.

La più comune è la sindrome del tunnel carpale, seguita dalla sindrome del tunnel ulnare dovuta alla compressione del tunnel ulnare nel gomito.

Mononeuropatie multiple: descrivono il coinvolgimento di nervi periferici non contigui. La vasculite è una malattia spesso presente in questo quadro.

Polineuropatia: la più comune è la polineuropatia distale simmetrica. Sono colpite prima le parti lontane. La più comune è quella associata a diabete mellito. In questa patologia i fattori che possono influenzare l'insorgenza del dolore sono:

- fattori psicologici
- meccanismi centrali alterati del dolore
- sbilanciamento tra input sensoriale e interazione anormale delle citochine con i nocicettori
- il controllo glicemico non predice l'insorgenza della neuropatia periferica

Nelle donne, oltre agli altri organi, anche i nervi sono più sensibili all'alcool. La differenza potrebbe essere dovuta alla maggiore percentuale di grasso corporeo e quindi alla concentrazione ematica di alcool (assumendo la stessa dose di alcool i livelli sono più alti nelle donne) o ai più alti livelli di acetaldeide osservati nelle donne durante un'intossicazione alcolica.

Bibliografia

Sorensen L, Molyneaux L, Yue DK. Insensate versus painful diabetic neuropathy: the effects of height, gender, ethnicity and glycaemic control. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002;57:45-51.

England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. *Lancet.* 2004;363:2151-61.

Ammendola A, Gemini D, Iannaccone S, Argenzio F, Ciccone G, Ammendola E, Serio L, Ugolini G, Bravaccio F. Gender and peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a clinical-electroneurographic study. *Alcohol Alcohol.* 2000;35:368-71.

Dolore del moncone e/o dell'arto fantasma

Dolore a livello di una estremità amputata o dolore riferito ad un arto chirurgicamente asportato o ad una parte di esso. Può insorgere subito dopo l'amputazione o a distanza di mesi o anni. Dolore crampiforme, tipo bruciore.

È stato recentemente descritto che il dolore fantasma è più intenso nelle donne che negli uomini.

Sappiamo che la probabilità è più alta se precedentemente all'amputazione esisteva già dolore. È stato descritto che il dolore preoperatorio è un fattore di rischio per il dolore fantasma immediato (1 settimana - 1 mese) ma non a lungo termine (6 mesi).

Il dolore fantasma è più frequente nei soggetti che hanno dolore nel moncone.

È possibile che il dolore del moncone scateni il dolore fantasma e che quindi questi due sintomi siano difficili da dividere.

Bibliografia

Kooijman CM, Dijkstra PU, Geertzen JH, Elzinga A, van der Schans CP. Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. *Pain.* 2000;87:33-41.

Katz J, Melzack R. Pain 'memories' in phantom limbs: review and clinical observations *Pain.* 1990;43:319-36.

Sindromi dolorose regionali complesse Tipo I e II

(Distrofia Simpatica riflessa, Causalgia)

Le sindromi dolorose regionali complesse Tipo I e II sono caratterizzate da varie combinazioni di anormalità sensoriali, autonome e motorie.

Il dolore è bruciante, continuo, esacerbato dal movimento, stimolazioni continue, stress. Inoltre si caratterizza per iperalgesia, allodinia, disturbi motori attivi e passivi*, regolazione abnorme del flusso sanguigno e sudorazione, edema, cambiamenti trofici.

Si sviluppa dopo un trauma. La sintomatologia insorge entro un mese dall'evento casuale, di solito con una lesione nervosa piccola o di poca importanza in una estremità.

Si può originare anche in seguito ad un trauma viscerale o anche dopo una lesione nel sistema nervoso centrale.

La severità dei sintomi è sproporzionata alla severità del trauma.

I sintomi non sono limitati alla zona di innervazione.

Lo studio di disfunzioni psicologiche ha dimostrato alcune differenze significative tra i due sessi. Infatti, i pazienti maschi sembrano essere più ansiosi dei controlli, mentre le pazienti femmine sono più depresse e hanno una sensazione di inadeguatezza maggiore rispetto ai controlli.

* Le anormalità motorie sono caratteristiche di questa patologia, comprendono: debolezza, deficit coordinazione, tremore, distonia.

Bibliografia

Blake H. Strain and psychological distress among informal supporters of reflex sympathetic dystrophy patients. *Disabil Rehabil.* 2000;22:827-32.

Arden RL, Bahu SJ, Zuazu MA, Berguer R. Reflex sympathetic dystrophy of the face: current treatment recommendations. *Laryngoscope.* 1998;108:437-42.

Geertzen JH, de Bruijn-Kofman AT, de Bruijn HP, van de Wiel HB, Dijkstra PU. Stressful life events and psychological dysfunction in Complex Regional Pain Clin *J Pain.* 1998 Jun;14(2):143-7. Syndrome type I.

Polimialgia reumatica

Dolore diffuso, accompagnato a rigidità al collo.

La Polimialgia reumatica è una patologia infiammatoria abbastanza comune negli adulti al di sopra dei 50 anni, **particolarmente nelle donne**. L'inizio è acuto, il dolore parte tipicamente dal collo e dalla parte prossimale delle braccia.

Bibliografia

Spiera R, Spiera H. Inflammatory diseases in older adults: polymyalgia *Geriatrics.* 2004 Nov;59(11):39-43.

Fibromialgia (FM)

Dolore muscoloscheletrico diffuso accompagnato da fatica, sonno alterato, dolorabilità alla palpazione in punti diversi chiamati trigger points.

Il rapporto maschi: femmine è di 1:6 (nelle femmine si osserva una variabilità ciclica nel dolore e nella dolorabilità).

Il dolore, caratteristica principale della FM, può essere indotto da stimolazioni nocicettive minime o non identificabili, da stimoli innocui come il movimento, dal mantenere una certa posizione, o ricevere una leggera pressione. I pazienti fibromialgici mostrano iperalgesia e allodinia, infatti la soglia del dolore per stimoli pressori, termici ed elettrici è diminuita.

È stato ipotizzato che la FM rappresenti un disturbo di un processo sensoriale.

In pratica, i pazienti sperimenterebbero dolore in risposta a stimoli che sono normalmente percepiti come non dolorosi (allodinia): il tatto, freddo o caldo moderato.

Sebbene il dolore comprenda le articolazioni, la FM non è un problema articolare. Non c'è infiammazione, quindi il termine "fibrosite" non è adeguato. Si preferisce il termine "sindrome" perché, diversamente da altri disturbi dolorosi cronici, la FM è caratterizzata da numerosi sintomi: fatica (90%), rigidità mattutina (80%), disturbi del sonno (70%), parestesia (60%), cefalea (50%), ansietà (50%), IBS (40%).

L'insorgenza di questa patologia è spesso collegata a traumi psicologici e fisici, e ad infezioni virali. Lo stress appare come il fattore più frequente che porta allo sviluppo della FM. Questo spiega perché la FM è spesso descritta come una sindrome stress-dipendente. In molti pazienti si osservano tutti i sintomi dell'ansia e della depressione. In molti casi trattamenti con antidepressivi inducono una diminuzione del numero dei tender points e di altri sintomi caratteristici.

Rispetto agli uomini le donne mostrano livelli di fatica più elevati, sia durante la giornata che al mattino, dolore diffuso, numero maggiore di sintomi e numero maggiore di tender points. In confronto a controlli, pazienti donne con FM hanno un'aumentata prevalenza di xerostomia, glossodinia, disfagia, disgeusia, e dolore tempomandibolare.

In alcune osservazioni cliniche si è evidenziato che la diminuzione dei livelli plasmatici di glucocorticoidi possa essere una delle cause scatenanti il dolore; ma in realtà i dati non sono tutti concordi. Comunque i livelli di cortisolo libero nelle urine determinato nelle 24 ore sono diminuiti nei pazienti fibromialgici e sono abolite le variazioni di cortisolo, adrenalina, noradrenalina e della frequenza cardiaca in seguito all'esercizio. Tutto questo è in linea con un sistema dello stress ipoattivo. È stata anche osservata una diminuzione degli ormoni tiroidei e dell'ormone della crescita.

È interessante notare che l'applicazione di test sperimentali a maschi controllo, femmine controllo e femmine fibromialgiche ha dimostrato un possibile effetto di condizionamento (diminuzione) della plasticità neuronale solo nei controlli maschi ma non nei controlli femmine.

Questo dimostrerebbe che la differenza è presente già tra maschi e femmine controllo e suggerisce che la predisposizione ad alterazioni neuronali prolungate sta nell'essere donna e non nell'aver la FM. Le donne infatti avrebbero dei meccanismi di inibizione discendenti meno efficaci dei maschi. Questi dati sono in accordo con altri che hanno dimostrato come solamente i maschi soggetti con dolore siano sensibili alla distrazione. La presenza o meno dell'inibizione discendente può spiegare l'insorgenza della sensitizzazione e quindi il passaggio da dolore acuto a cronico.

Bibliografia

Friedman AW, Tewi MB, Ahn C, McGwin G Jr, Fessler BJ, Bastian HM, Baethge BA, Reveille JD, Alarcon GS; LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XV. Prevalence and correlates of fibromyalgia. *Lupus*. 2003;12:274-9.

Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002;28:389-404.

Staud R, Robinson ME, Vierck CJ Jr, Price DD. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain*. 2003;101:167-74.

Artrite Reumatoide (AR)

Dolore articolare, bruciante, causato da una malattia infiammatoria sistemica che colpisce tutte le articolazioni, muscoli, legamenti e tendini. È una malattia infiammatoria cronica della sinovia, con coinvolgimento sistemico delle piccole e grandi articolazioni, che in genere risulta in danno articolare e perdita della funzione.

Prevalenza: il rapporto femmine: maschi è di 2,5:1.

Età insorgenza: l'AR insorge più facilmente tra i 25 e i 55 anni.

La sintomatologia non appare diversa tra i sessi.

L'AR è caratterizzata da diverse anomalie immunologiche, inclusa la presenza di fattori reumatoidi.

Il ruolo degli ormoni nella patogenesi di questa malattia è indicato anche dalla frequente remissione e dal miglioramento dei sintomi durante la gravidanza.

Essere donne è di per se un fattore di rischio, ed in particolare l'età del menarca, l'uso di progestinici, l'uso di contraccettivi orali, il termine della gravidanza, l'allattamento e il periodo fertile breve, possono tutti influenzare l'insorgenza di tale patologia.

Gli ormoni gonadici sono responsabili delle differenze sessuali nella risposta immunitaria e per la maggiore incidenza della malattia articolare nelle femmine. È stata riportata la presenza di una diminuzione del progesterone nei pazienti femmine con malattia autoimmune tiroidea e ovarica. Inoltre i livelli plasmatici di progesterone e androgeni nella fase luteinica sono minori nei pazienti con AR, con conseguente abbassamento dei livelli di androgeni liberi.

In pazienti con AR sono stati descritti:

1. bassa secrezione di cortisolo in relazione all'infiammazione. Questa è una caratteristica tipica della malattia infiammatoria in pazienti con AR
2. diminuzione della secrezione surrenalica di androgeni. Questo costituisce un problema nelle donne in menopausa e in maschi anziani in seguito alla mancanza di ormoni circolanti
3. diminuzione dei livelli serici di testosterone
4. diminuzione delle fibre nervose simpatiche nei tessuti sinoviali mentre le fibre sensitive pro-infiammatorie sono presenti
5. rilascio continuo di sostanza P dalle terminazioni con conseguente amplificazione dell'input dolorifico a livello del midollo spinale.

Nei maschi il maggior fattore di rischio è il fumo dal momento che l'AR colpisce molto di più i soggetti che fumano rispetto a quelli che non fumano. Nelle donne non è stato dimostrato in maniera consistente che il fumo possa rappresentare un fattore di rischio, ma, al contrario, sembra possa avere un certo effetto protettivo.

La spiegazione del diverso effetto del fumo nei due sessi probabilmente sta nella cascata immunologica scatenata dal fumo e modulata diversamente nei due sessi.

In particolare, l'ambiente ormonale delle donne nel periodo riproduttivo potrebbe agire come effetto biologico in grado di modificare e bloccare il fattore reumatoide indotto dal fumo. La menopausa potrebbe togliere la protezione dall'effetto del fumo.

Bibliografia

Krishnan E. Smoking, gender and rheumatoid arthritis-epidemiological clues to etiology. Results from the behavioral risk factor surveillance system. *Joint Bone Spine*. 2003;70:496-502.

Fifield J, Reisine S, Sheehan TJ, McQuillan J. Gender, paid work, and symptoms of emotional distress in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 1996; 39:427-35.

Voulgari PV, Papadopoulos IA, Alamanos Y, Katsaraki A, Drosos AA. Early rheumatoid arthritis: does gender influence disease expression? *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22:165-70.

Osteoartrosi (OA)

Il sintomo più comune è il dolore esacerbato dal movimento che spesso diminuisce nell'attività giornaliera e quindi porta ad atrofia dei muscoli seguita da altro dolore ecc. Il dolore è profondo, continuo causato da processi degenerativi a carico di una o più articolazioni.

È una malattia degenerativa molto comune, prevale nei maschi in età inferiore ai 45 anni e nelle donne sopra i 45 anni.

Nel complesso le donne sono più colpite degli uomini.

Più dell'80% dei soggetti con più di 55 anni mostrano alterazioni radiologiche, di questi solo il 25% sono sintomatiche.

Per comprendere la relazione tra genere e OA si deve tenere presente che differenze di genere esistono nella presenza o intensità del dolore, e che i due sessi sono diversi sia nella risposta comportamentale al dolore che sulla disabilità fisica.

In soggetti con OA sono state descritte differenze di genere in comportamenti motori come il digrignamento dei denti, movimenti di protezione o massaggio dell'area dolente. Una risposta che è stata studiata poco ma che può essere particolarmente importante per spiegare le differenze di genere in questa patologia è la catastrofizzazione.

Questa è stata definita come la tendenza a focalizzarsi e ad esagerare il danno indotto dallo stimolo doloroso con conseguente valutazione negativa della capacità di affrontare il dolore. Molti studiosi hanno descritto che le donne con questo tipo di dolore mostrano una tendenza alla catastrofizzazione maggiore degli uomini.

È interessante notare come la differenza di genere nella catastrofizzazione emerga già in giovane età. Questa tendenza è presente anche quando i soggetti non hanno dolore.

Questi dati possono avere particolari implicazioni nel trattamento del dolore. Infatti si dovrà tenere presente che interventi terapeutici simili possono sortire effetti diversi a seconda che il soggetto sia femmina o maschio. Per esempio, sapendo che le donne catastrofizzano di più degli uomini è possibile focalizzare gli interventi per diminuire questo aspetto. Per esempio, la ristrutturazione cognitiva può avere un impatto maggiore nelle donne che negli uomini sofferenti di OA.

L'OA è una malattia caratterizzata da aumentata fragilità dello scheletro che si evidenzia soprattutto nell'anziano; la maggiore incidenza nel sesso femminile è accompagnata da una maggiore frequenza di fratture nelle donne che nell'uomo. Questa differenza di genere nella frequenza delle fratture potrebbe dipendere dalla frequenza delle cadute ma anche dal fatto che gli uomini hanno le ossa intrinsecamente più forti e/o che soffrono meno del degrado strutturale dell'età.

Per esempio è stato dimostrato che il femore prossimale di donne anziane è strutturalmente più debole di quello dei maschi. Anche aggiustando i parametri per il peso corporeo questo parametro rimane molto diverso tra i due sessi. Inoltre è stato dimostrato che lo spazio articolare è diverso tra i due sessi: a tutte le età i maschi hanno uno spazio articolare più ampio delle donne. Con l'età, una diminuzione significativa è presente nelle donne mentre non c'è negli uomini.

Bibliografia

Keefe FJ, Lefebvre JC, Egert JR, Affleck G, Sullivan MJ, Caldwell DS. The relationship of gender to pain, pain behavior, and disability in osteoarthritis patients: the role of catastrophizing. *Pain*. 2000;87:325-34.

Keefe FJ, Affleck G, France CR, Emery CF, Waters S, Caldwell DS, Stainbrook D, Hackshaw KV, Fox LC, Wilson K. Gender differences in pain, coping, and mood in individuals having osteoarthritic knee pain: a within-day analysis. *Pain*. 2004;110:571-7.

Gaines JM, Talbot LA, Metter EJ. The relationship of arthritis self-efficacy to functional performance in older men and women with osteoarthritis of the knee. *Geriatr Nurs*. 2002;23:167-70.

Affleck G, Tennen H, Keefe FJ, Lefebvre JC, Kashikar-Zuck S, Wright K, Starr K, Caldwell DS. Everyday life with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: independent effects of disease and gender on daily pain, mood, and coping. *Pain*. 1999;83:601-9.

Gotta

Attacchi parossistici di dolore continuo, intenso, acuto e pulsante per infiammazione articolare.

Colpisce gli uomini tra la 4-6 decade di vita e le donne dopo la menopausa.

È la causa più comune di artrite infiammatoria in uomini con più di 40 anni di età. Negli anziani la distribuzione tra i generi è simile.

Bibliografia

Kim KY, Ralph Schumacher H, Hunsche E, Wertheimer AI, Kong SX. A literature review of the epidemiology and treatment of acute gout. *Clin Ther*. 2003;25:1593-617.

Arromdee E, Michet CJ, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Epidemiology of gout: is the incidence rising? *J Rheumatol*. 2002;29:2403-6.

Dolore di origine psicologica: dolore muscolo tensivo

È definito come dolore sopra e sotto la cintura che dura da almeno tre mesi e che coinvolge entrambi i lati del corpo.

Anche la fibromialgia è una sindrome che comprende il dolore diffuso ma molti autori considerano queste due patologie separate.

Il dolore cronico diffuso si differenzia dalla fibromialgia per il grado di dolore, la frequenza e persistenza delle lamentele, il carattere multisintomatico delle manifestazioni e presenza di disagio psicologico.

È una delle patologie più comuni dal momento che interessa il 60-70% della popolazione. I risultati però sono molto diversi da studio a studio e probabilmente la presenza di popolazioni rurali o urbane così come la condizione socioeconomica, occupazionale ecc, possono essere molto potenti nell'influenzare la prevalenza di questo dolore in certe età e nei due sessi.

Tutti gli studi riportano una percentuale maggiore di dolore cronico diffuso tra le donne che tra gli uomini. Questi studi hanno anche dimostrato una mancanza di correlazione tra queste patologie e le variazioni ormonali.

Anche tra gli adolescenti una certa percentuale di soggetti mostrano questo tipo di patologia. È interessante notare l'incidenza su soggetti giovani sportivi. L'eziopatogenesi rimane oscura nella maggior parte dei casi; si può trovare una spiegazione in circa la metà dei casi.

Il fattore di rischio più importante è il sesso femminile. Non sappiamo ancora perché. Dal momento che non sono stati trovati markers genetici per essere associati al dolore muscoloscheletrico si sono attribuite le cause a fattori ambientali; una forte correlazione è stata trovata tra lo sviluppo del dolore, cronico diffuso ed i livelli culturali. Infine sono stati di volta in volta implicate circostanze come: l'essere divorziato, disabile, immigrato, fumatore, vivere in modo non confortevole, essere impiegato di basso livello o lavoratore manuale.

Molto spesso questa patologia si accompagna a disordini di ordine psichiatrico (depressione, panico, disordini dell'umore).

Bibliografia

Jensen I, Nygren A, Gamberale F, Goldie I, Westerholm P. Coping with long-term musculoskeletal pain and its consequences: is gender a factor? Pain. 1994;57:167-72.

Gran JT. The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2003;17:547-61.

Dolore di origine psicologica: da delirio o allucinazione, isteria, conversione o ipocondria, condizioni associate a depressione

Dolore di origine psicologica attribuito dal paziente ad una particolare causa delirante, ad uno stato mentale, che compare durante una malattia depressiva, non associabile ad alcuna causa organica.

Questo tipo di dolore è più frequente nelle donne.

Il dolore è normalmente continuo, se associato ad altre patologie.

Bibliografia

Gheldof EL, Vinck J, Van den Bussche E, Vlaeyen JW, Hidding A, Crombez G. Pain and pain-related fear are associated with functional and social disability in an occupational setting: Evidence of mediation by pain-related fear. Eur J Pain. 2005 Sep 28.

Boersma K, Linton SJ. How does persistent pain develop? An analysis of the relationship between psychological variables, pain and function across stages of chronicity. Behav Res Ther. 2005 Nov;43(11):1495-507. Epub 2005 Jan 26.

Lupus Eritematoso sistemico, Sclerosi e Fibrosclerosi sistemica, Polimiosite e Dermatmiosite

Sono sindromi autoimmuni caratterizzate da una importante infiammazione che può coinvolgere ogni organo o sistema del corpo. La pelle e le articolazioni sono quelle più facilmente colpite. È caratteristica la presenza nel siero di autoanticorpi al DNA e RNA e altri antigeni nucleari, citoplasmatici e molecolari della superficie cellulare.

L'incidenza è 9 volte maggiore nelle donne che negli uomini e generalmente si manifesta durante l'età riproduttiva.

Gli ormoni sessuali, soprattutto estrogeni, possono essere coinvolti nel determinare questa prevalenza nel sesso femminile dal momento che gli estrogeni sembrano giocare un importante ruolo nella superespressione di autoantigeni endogeni.

Al contrario, si crede, che gli androgeni agiscano come agenti immunosoppressivi diminuendo la produzione degli autoanticorpi.

Bibliografia

Sekigawa I, Yamada M, Iida N, Hashimoto H, Ogawa H. Comparison of serum IgE levels between female and male SLE patients, with reference to gender differences in the incidence of SLE. Clin Exp Rheumatol. 2004;22:384-5.

Sekigawa I, Naito T, Hira K, Mitsuishi K, Ogasawara H, Hashimoto H, Ogawa H. Possible mechanisms of gender bias in SLE: a new hypothesis involving a comparison of SLE with atopy. Lupus. 2004;13:217-22.

Lopez P, Mozo L, Gutierrez C, Suarez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. Lupus. 2003;12: 860-5.

Sindrome Guillain-Barré

Dolore da neuropatia demielinizante acuta. Dolore profondo che coinvolge la zona lombosacrale, le natiche, cosce, polpacci, presente nel 50% dei casi nella prima settimana di malattia. Il dolore può insorgere anche negli arti superiori, ma più raramente. Dopo il primo mese nel 25% dei casi insorge un dolore tipo bruciore e formicolio agli arti.

È più frequente negli uomini.

Caratteristiche della neuropatia sono la debolezza e l'areflessia. È dovuto alla demielinizzazione del nervo periferico interessato con denervazione assonale secondaria.

Questa sindrome rappresenta la causa più comune di paralisi flaccida acuta. Si perdono precocemente i riflessi tendinei. Oltre ad avere atassia sensoriale i pazienti con questa sindrome hanno sintomi sensoriali e segni come dolore neuropatico, allodinia e diminuzione della sensibilità agli stimoli termici e nocicettivi.

Alterazioni quali elevata pressione arteriosa, tachicardia e disfunzione agli sfinteri sono frequenti.

Bibliografia

Bogliun G, Beghi E. Italian GBS Registry Study Group. Incidence and clinical features of acute inflammatory polyradiculoneuropathy in Lombardy, Italy, 1996. *Acta Neurol Scand.* 2004;110:100-6.

Pritchard J, Hughes RA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2004;363:2186-8.

Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome: epidemiology, pathophysiology and management. *Drugs.* 2004;64:597-610.

Nevralgie della testa e della faccia

Nevralgia del Trigemino (Tic douloureux)

Dolore improvviso, solitamente unilaterale di intensità severa ma di breve durata; è trafittivo, ricorrente, si colloca nel territorio di distribuzione in una delle branche del V nervo cranico, soprattutto nella seconda e terza branca del trigemino. Scatenato anche da contatto lieve su una zona più o meno estesa (trigger point).

Le donne sono colpite più frequentemente degli uomini.

Insorge generalmente dopo la quarta decade.

Nessuno degli studi dell' SNC a livello anatomico e biochimico o su referti radiologici spiegano le caratteristiche di questo dolore. Inizio improvviso e termine brusco. Una delle cause più comuni sembra essere l'impronta di anse vascolari sulla radice nervosa.

È stato dimostrato che pazienti sofferenti di nevralgia del trigemino mostrano elevati livelli di catecolamine plasmatiche insieme ad una iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con aumento di ACTH e di cortisolo.

È stato dimostrato il coinvolgimento della innervazione simpatica e parasimpatica nei processi che si hanno durante l'infiammazione neurogenica. L'intervento del sistema neurovascolare spiegherebbe i periodi di remissione (periodo con assenza di dolore) si suppone quindi che la ciclicità dei fenomeni possa originare da una alterazione dell'orologio biologico ipotalamico.

Non è noto il perché questa patologia sia più frequente nelle donne.

Bibliografia

Brisman R, Khandji AG, Mooij RB. Trigeminal Nerve-Blood Vessel Relationship as Revealed by High-resolution Magnetic Resonance Imaging and Its Effect on Pain Relief after Gamma Knife Radiosurgery for Trigeminal Neuralgia. *Neurosurgery.* 2002 Jun;50:1261-6.

Strittmatter M, Grauer MT, Fischer C, Hamann G, Hoffmann KH, Blaes F, Schimrigk K. Autonomic nervous system and neuroendocrine changes in patients with idiopathic trigeminal neuralgia. *Cephalalgia.* 1996 Nov;16:476-80.

Herpes Zoster acuto (trigeminale) Nevralgia post-herpetica (trigeminale)

L'Herpes Zoster trigeminale si riferisce al dolore cronico con alterazioni cutanee nel territorio di distribuzione di una o più branche del nervo trigemino. Anche se questa localizzazione è più frequente negli uomini, la maggior parte dei lavori indica questa patologia come **più frequente nelle donne**.

All'inizio si ha un dolore che tipicamente precede l'apparenza dell'eruzione cutanea. Anche l'eruzione è spesso accompagnata da dolore acuto. Il dolore presente dopo il rash è stato chiamato nevralgia post-erpetica. È la complicanza più comune dell'herpes zoster. È comunemente definita come dolore spontaneo o indotto da stimoli trigger, anche lievi, alterata sensibilità in un dermatomero precedentemente affetto da herpes zoster.

In uno studio recente è stato dimostrato che l'età avanzata, sesso femminile, presenza di un prodromo, dolore acuto severo sono fattori di rischio per la nevralgia post-erpetica definita come la presenza di dolore a 4 mesi dopo l'inizio dell'eruzione. Molti studi riportano la mancanza di differenze sessuali, quelli che segnalano differenze riportano una incidenza maggiore nel sesso femminile. Non si sa perché.

Bibliografia

Pappagallo M, Oaklander AL, Quatrano-Piacentini AL, Clark MR, Raja SN. Heterogenous patterns of sensory dysfunction in postherpetic neuralgia suggest multiple pathophysiologic mechanisms. *Anesthesiology*. 2000;92:691-8.

Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology*. 2004;62:1545-51.

Lazaro C, Caseras X, Banos JE; Catalanian Group for the Study of Postherpetic Neuralgia. Postherpetic neuralgia: a descriptive analysis of patients seen in pain clinics. *Reg Anesth Pain Med*. 2003;28:315-20.

Nevralgia Occipitale

Dolore profondo nel territorio di distribuzione della seconda radice cervicale dall'occipite all'apice del cranio. Di solito peggiora nel corso della giornata, intensità da moderata a severa.

Le femmine sembrano più frequentemente colpite.

Oftalmoplegia dolorosa Sindrome di Tolosa-Hunt

Episodi di dolore oculare o perioculare unilaterale con paresi ipsilaterale dei nervi oculomotori e del trigemino.

Non è presente preponderanza di un sesso rispetto all'altro.

Le cause possono essere diverse, ma si possono avere casi senza causa apparente.

Bibliografia

La Mantia L, Erbetta A, Bussone G. Painful ophthalmoplegia: an unresolved clinical problem. *Neurol Sci*. 2005 May;26 Suppl 2:s79-82.

Dolore cranio-facciale di origine muscoloscheletrica

Cefalea tensiva acuta

Dolore acuto, di durata relativamente breve, diffuso o localizzato alla testa, che insorge in relazione ad ansia, depressione o tensione emotiva. È molto frequente e colpisce la maggior parte della popolazione. Non sono presenti nausea, vomito o fotofobia.

Il rapporto maschio/femmina è probabilmente uguale.

Bibliografia

Management of tension-type headache. Drug Ther Bull. 1999 Jun;37(6):41-4.

Cefalea tensiva cronica

Dolore continuo, sordo alla testa, simmetrico e spesso diffuso.

Le donne sono colpite 4 volte più degli uomini.

La cefalea muscolotensiva cronica è uno dei più importanti e comuni tipi di cefalea primaria e rappresenta un problema considerevole per la salute e la società.

Si presenta come dolore diffuso e sordo, che insorge in relazione ad ansia, depressione, o tensione. Si possono avere esacerbazioni con nausea, dolore bilaterale, a volte più intenso da un lato. L'aumento della dolorabilità dei tessuti pericranici miofasciali alla palpazione è il riscontro anomalo più comune in questi pazienti.

Gli impulsi dolorifici provenienti da questi tessuti potrebbero essere riferiti alla testa e percepiti come mal di testa.

Numerosi studi hanno dimostrato la presenza di una sensibilizzazione centrale, cioè di una aumentata eccitabilità dei neuroni del SNC generata dall'input nocicettivo prolungato del tessuto pericranico miofasciale. Questo giocherebbe una notevole importanza nella patofisiologia del dolore cronico. Le caratteristiche del mal di testa ed i sintomi psicologici sono simili tra maschi e femmine.

Dopo la menopausa la cefalea muscolotensiva tende a peggiorare.

Da studi effettuati per valutare il tipo di comportamento messo in atto durante la malattia (tension-type headache, TTH) su soggetti maschi e femmine, si è dimostrato che, mentre l'intensità del dolore, la frequenza ed i parametri indicativi della qualità della vita erano fondamentalmente uguali nei maschi e nelle femmine, le donne riportavano risposte più elevate nella scala della distrazione e scoraggiamento e tendevano ad avere punteggi di depressione più elevati.

Sindrome SUNCT

Short-lasting Unilateral Neuralgic form pain with Conjunctival injection and Tearing. Dolore nevralgico di breve durata, unilaterale con congestione congiuntivale e lacrimazione.

Dolore unilaterale di breve durata (15-120 sec.) localizzato all'area orbitale di tipo nevralgico nel territorio di distribuzione del nervo glossofaringeo, che insorge di giorno, si accompagna a congestione congiuntivale, lacrimazione, rinorrea e sudorazione fredda. Cefalea unilaterale che non cambia lato. Attacchi da 1 al giorno a 60 per ora.

Più frequente nei maschi.

Età intorno ai 50 anni.

Questa patologia non è molto sensibile ai farmaci o al blocco anestetico, metodi che sono generalmente efficaci nella cefalea a grappolo, somigliante a questa patologia.

Con la risonanza magnetica si è dimostrato una attivazione dell'ipotalamo ipsilaterale.

Ci sono forme di SUNCT secondarie a prolattinoma.

Bibliografia

Matharu MS, Levy MJ, Merry RT, Goadsby PJ SUNCT syndrome secondary to prolactinoma. Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003 Nov;74:1590-2.

Matharu MS, Cohen AS, Boes CJ, Goadsby PJ. Short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing syndrome: a review. Curr Pain Headache Rep. 2003 Aug;7:308-18
Pareja JA, Caminero AB, Sjaastad O. SUNCT Syndrome: diagnosis and treatment. CNS Drugs. 2002;16:373-83.

Sindrome Raeder (sindrome paratrigeminale)

Dolore fisso continuo nell'area oculare o perioculare. È coinvolto soprattutto il nervo trigemino.

È accompagnato da ptosi di grado lieve, miosi e iperidrosi facciale.

Colpisce quasi esclusivamente soggetti di sesso maschile in età media con due forme:

- forma originale che colpisce il nervo parasellare
- forma senza coinvolgimento del nervo parasellare.

Bibliografia

Solomon S, Lustig JP. Benign Raeder's syndrome is probably a manifestation of carotid artery disease. Cephalalgia. 2001;21:1-11.

Goadsby PJ. Raeder's syndrome [corrected]: paratrigeminal paralysis of the oculosympathetic system. Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002;72:297-9.

Salvesen R. Raeder's syndrome. Cephalalgia. 1999;19:42-5.

L'ossido di azoto (NO) sembra essere coinvolto nella patogenesi di questa patologia per la sua azione diretta sui nocicettori presenti intorno ai vasi sanguigni; l'uso di inibitori della NOS (NO sintetasi) ha confermato questa ipotesi, dal momento che essi sono in grado di controllare il dolore. Gli estrogeni sono in grado di aumentare la sintesi di questa sostanza.

Bibliografia

Panconesi A, Curradi C, Anselmi B and Franchi G. Sex differences in headache sufferers' responsiveness to painful overdistension of the hand-forearm veins. *Funct. Neurol.* 1994;9:133-139.

Marcus DA. Gender differences in chronic headache in a treatment-seeking population. *J Gend Specif Med.* 2000; 3:50-53.

Marcus DA. Estrogen and chronic daily headache *Curr Pain Headache Rep.* 2004;8:66-70.

Ashina M. Neurobiology of chronic tension-type headache. *Cephalalgia.* 2004;24:161-72.

Rollnik JD, Karst M, Piepenbrock S, Gehrke A, Dengler R, Fink M. Gender differences in coping with tension-type headaches. *Eur Neurol.* 2003;50:73-7.

Sindrome dolorosa da disfunzione temporomandibolare (TMD)

Dolore intermittente, unilaterale, sordo, spesso esacerbato da movimenti mandibolari, a livello dei muscoli masticatori spesso associato a limitazione del movimento.

Sono presenti scatti dell'articolazione o rumori a schiocco nelle orecchie. In un recente studio è stato dimostrato che in soggetti con dolore temporomandibolare le donne mostravano, rispetto ai maschi, più mal di testa, più crepitio alle orecchie, e più dolorabilità sia all'articolazione che al muscolo. Questo tipo di dolorabilità era assente negli uomini.

La prevalenza è femminile (da 2 a 9 volte maggiore nelle femmine che nei maschi), soprattutto tra i 20 e i 40 anni.

La prevalenza femminile e l'aumento dell'incidenza in soggetti dopo terapia ormonale sostitutiva a base di estrogeni, suggerisce un legame tra il dolore temporomandibolare e gli ormoni gonadici femminili. Questo è confermato anche dal fatto che nei bambini/adolescenti dolori temporomandibolari sono presenti con la stessa incidenza in entrambi i sessi. È stato dimostrato che in donne sane è possibile evocare dolore facendole masticare per qualche minuto, mentre lo stesso stimolo nei maschi non produce dolore. Tutto questo suggerisce una maggiore suscettibilità delle donne a questo tipo di patologia.

In soggetti che avevano sofferto di un disordine temporomandibolare è stato osservato che le donne che svilupparono un vero e proprio dolore temporomandibolare cronico erano quelle che mostravano i sintomi psicosociali più importanti e disturbi più importanti.

Numerose evidenze indicano il coinvolgimento degli ormoni gonadici in questa patologia:

- età insorgenza: sempre dopo la pubertà
- prevalenza nelle donne

Questa prevalenza femminile è tipica del periodo riproduttivo. Dopo la menopausa è meno evidente in quanto si ha una diminuzione di incidenza della TMD (la prevalenza è simile a quella dell'emicrania) che è probabilmente legata alla diminuzione degli ormoni gonadici circolanti. Infatti è stato riportato un aumento del rischio di sviluppare TMD nelle donne che usano vari tipi di ormoni a scopo terapeutico.

Sono stati descritti numerosi meccanismi con cui gli ormoni possono influenzare l'insorgenza del dolore temporomandibolare.

Per esempio in periferia gli ormoni possono agire direttamente sull'articolazione temporomandibolare e tessuti associati modificandone la struttura. In effetti gli estrogeni aumentano la lassità articolare, almeno durante la gravidanza, e questo può spiegare lo sviluppo di TMD. Inoltre gli estrogeni possono aumentare il numero di risposte infiammatorie specifiche. A livello centrale come nell'emicrania, gli estrogeni possono agire attraverso i recettori per la serotonina, il rilascio di prostaglandine e la modulazione degli oppiacei endogeni.

Recettori per gli estrogeni sono stati identificati nell'articolazione temporomandibolare di animali; nell'uomo i risultati sono ancora contraddittori. È stata recentemente dimostrata la presenza di una differenza legata al sesso nelle risposte riflesse del muscolo massetere ed in particolare della loro modulazione da parte di uno stimolo doloroso.

In effetti, il riflesso da stiramento è facilitato durante il dolore al massetere. Questo potrebbe avere la funzione di ridurre la mobilità della mandibola e così proteggere da ulteriori esacerbazioni di un danno già esistente. Una differenza legata al sesso nella modulazione di tale risposta potrebbe essere importante nel chiarire il motivo per cui la prevalenza del dolore temporomandibolare è maggiore nelle donne rispetto agli uomini.

Bibliografia

Bush FM, Harkins SW, Harrington WG, Price DD. Analysis of gender effects on pain perception and symptom presentation in temporomandibular pain. *Pain* 1993;53:73-80.

Krogstad BS, Jokstad A, Dahl BL, Vassend O. The reporting of pain, somatic complaints, and anxiety of patients with TMD before and 2 years after treatment: sex differences. *J Orofac Pain* 1996;10:263-269.

Yatani H, Studts J, Cordova M, Carlson CR, Okeson JP. Comparison of sleep quality and clinical and psychologic characteristics in patients with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain.* 2002;16:221-8.

Karibe H, Goddard G, Gear RW. Sex differences in masticatory muscle pain after chewing. *J Dent Res.* 2003;82:112-6.

Johansson A, Unell L, Carlsson GE, Soderfeldt B, Halling A. Gender difference in symptoms related to temporomandibular disorders in a population of 50-year-old subjects. *J Orofac Pain.* 2003;17:29-35.

List T, Wahlund K, Wenneberg B, Dworkin SF. TMD in children and adolescents: prevalence of pain, gender differences, and perceived treatment need. J Orofac Pain. 1999;13:9-20.

Warren MP, Fried JL. Temporomandibular disorders and hormones in women. Cells Tissues Organs. 2001;169:187-92.

Bush FM, Harkins SW, Harrington WG, Price DD. Analysis of gender effects on pain perception and symptom presentation in temporomandibular pain. Pain. 1993;53:73-80.

LeResche L. Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. Crit Rev Oral Biol Med. 1997;8:291-305.

Bragdon EE, Light KC, Costello NL, Sigurdsson A, Bunting S, Bhalang K, Maixner W. Group differences in pain modulation: pain-free women compared to pain-free men and to women with TMD. Pain. 2002;96:227-37.

Rantala MA, Ahlberg J, Suvinen TI, Savolainen A, Kononen M. Symptoms, signs, and clinical diagnoses according to the research diagnostic criteria for temporomandibular disorders among Finnish multiprofessional media personnel. J Orofac Pain. 2003;17:311-6.

Artrite reumatoide dell'articolazione temporomandibolare

Dolore fastidioso, costante, penetrante, dovuto ad artrite reumatoide sistemica localizzata anche sull'articolazione temporomandibolare.

Ha maggiore incidenza nel sesso femminile.

Si può avere in età giovanile o, nell'adulto, tra i 40 e 60 anni.

Lesioni dell'orecchio, del naso e della cavità orale

Odontalgia: mal di denti 3. Periodontite periapicale e ascesso

Dolore pulsante severo a carico del dente in assenza di una patologia importante. Diffuso o ben localizzato. Può migrare da un dente all'altro. Denti ipersensibili al caldo o freddo.

Preponderanza femminile.

Possibile iperalgesia nella polpa e negli spazi periodontali a causa di una persistente vasodilatazione.

Bibliografia

Edwards RR, Fillingim RB, Yamauchi S, Sigurdsson A, Bunting S, Mohorn SG, Maixner W. Effects of gender and acute dental pain on thermal pain responses. Clin J Pain. 1999;15:233-7.

Odontalgia: mal di denti 4. Dolore dentario non associato a lesioni (odontalgia atipica)

Si presenta come dolore dentale o dolore in una zona dove era stato estratto un dente in assenza di evidenze cliniche e radiografiche di patologie dentali.

È comune e prevale nelle donne.

Età soprattutto intorno ai 40 anni, ma possono essere colpite tutte le età, tranne che nei bambini. I molari e premolari del mascellare sono coinvolti più di quelli della mandibola.

È stata ipotizzata una forte correlazione con l'osteoartrosi e diverse condizioni psicologiche come depressione, dolore somatoforme, ansietà, ipocondria; non conosciamo se queste condizioni sono la causa o l'effetto del dolore.

È stata avanzata l'ipotesi che questa patologia come la glossodinia ed il dolore termo-mandibolare siano tutti da imputare ad una iperattività della componente sensoriale e motoria del trigemino in seguito a perdita di inibizione centrale per un danno alla corda del timpano e/o al nervo glossofaringeo.

Bibliografia

Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome and other oral sensory disorders: a unifying hypothesis. *Pain Res Manag.* 2003 Fall;8(3):133-5.

Melis M, Lobo SL, Ceneviz C, Zawawi K, Al-Badawi E, Maloney G, Mehta N. Atypical odontalgia: a review of the literature. *Headache.* 2003;43:1060-74.

Glossodinia o bocca dolorosa

Dolore bruciante a livello della lingua o delle mucose orali.

Frequente nelle donne postmenopausa.

Si presenta dopo i 50 anni.

In circa la metà dei pazienti scompare spontaneamente dopo 6-7 anni. Infiammazioni orali si hanno durante la pubertà, gravidanza, mestruazione e terapia con ormoni. L'alterazione dell'ambiente orale risulta dalla fluttuazione degli ormoni steroidei plasmatici e salivari che esercitano molte funzioni anche su organi non sessuali comprese le ghiandole salivari e tessuti orali.

Bibliografia

Myers A, Naylor GD. Glossodynia as an oral manifestation of sex hormone alterations. *Ear Nose Throat J.* 1989;68:786,789-90.

Tanaka M, Kitago H, Ogawa S, Tokunaga E, Ikeda M, Tomita H. Incidence and treatment of dysgeusia in patients with glossodynia. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2002;(546):142-5.

Sindromi cefalalgiche primarie, disordini vascolari e sindromi del liquor

Cenni introduttivi

Ci sono chiare differenze di genere nella prevalenza della cefalea. In media le donne sono 2-3 volte più facilmente colpite degli uomini.

Le differenze non sono presenti prima della pubertà, dopo la pubertà si ha un forte aumento dell'incidenza di queste patologie nelle donne. La prevalenza femminile diminuisce dopo la menopausa anche se rimane più che doppia.

Numerosi fattori precipitanti sono stati descritti, tra questi i disturbi del sonno, i cambiamenti di tempo, profumi e sigarette. Il tipo di cefalea scatenata può essere diversa: per esempio sostanze chimiche possono scatenare l'emicrania nelle donne e cefalea muscolotensiva negli uomini.

Nelle pazienti sofferenti di emicrania il rischio di depressione è molto alto. In effetti in uno studio è stato dimostrato che a 33 anni di età più del 50% di pazienti con emicrania ha ricevuto diagnosi di depressione. È stato anche riportato il percorso inverso e cioè che molti soggetti depressi possono sviluppare emicrania suggerendo un comune substrato genetico nelle due popolazioni.

Il normale ciclo vitale femminile è accompagnato da cambiamenti ciclici dei livelli ormonali.

L'uso dei contraccettivi durante gli anni riproduttivi e l'assunzione di ormoni dopo la menopausa sono interventi terapeutici ormonali che alterano i livelli e la ciclicità degli ormoni gonadici. Tutto questo può incidere sulla prevalenza e l'intensità delle cefalee.

Il ciclo mestruale è il risultato di una complessa sequenza di interazioni ormonali tra l'ipotalamo, ipofisi, ovaio e endometrio.

Estrogeni e progestinici hanno potenti effetti sui neuroni centrali serotoninergici e oppioidergici, modulando sia l'attività neuronale che la densità recettoriale, particolarmente attraverso il ruolo svolto dagli estrogeni sul metabolismo della serotonina.

Si è accertato un livello particolarmente alto di estrogeni nelle donne emicraniche.

Sembra che il livello di caduta dell'estradiolo nella fase premenstruale sia determinante dal momento che livelli sostenuti di estradiolo potrebbero favorire una contrazione dei vasi in quanto gli estrogeni sensibilizzerebbero questi vasi rendendoli più suscettibili alla serotonina circolante e piastrinica.

La caduta di estrogeni porterebbe ad una diminuzione di serotonina e conseguente mancanza della autoinibizione sui recettori serotoninergici periferici.

Emicrania classica (con aura), e comune (senza aura)

L'emicrania è una cefalea primaria caratterizzata da dolore pulsante unilaterale associato a nausea, vomito, fotofobia e fonofobia.

Le donne sono più colpite degli uomini.

L'età di insorgenza è tra la II e IV decade di vita, difficile dopo la mezza età. L'emicrania diminuisce con l'età, ma colpisce sempre circa l'8% delle donne e il 3% degli uomini sopra i 60 anni.

La distribuzione del dolore nell'emicrania è soprattutto alla 1° divisione del nervo trigemino. Il dolore nell'emicrania è unilaterale in circa i 2/3 dei pazienti, ma può essere bilaterale all'inizio, o, viceversa, iniziare da un lato e poi generalizzarsi. Il dolore è localizzato sempre dalla stessa parte.

Non ci sono differenze sessuali prima della pubertà, quando inizia la prevalenza femminile. La prevalenza femminile è più chiara nell'emicrania comune. Queste differenze possono indicare un'influenza degli ormoni gonadici femminili. In circa il 60% delle donne con emicrania l'attacco si manifesta in concomitanza con il periodo mestruale. Tradizionalmente l'emicrania mestruale è considerata più severa, debilitante, più lunga e difficile da trattare dell'emicrania non mestruale. L'emicrania migliora in 2/3 delle donne dopo la menopausa fisiologica, al contrario peggiora in circa 2/3 dopo la menopausa chirurgica, che quindi non dovrà essere proposta come terapia per l'emicrania. L'influenza della terapia ormonale sostitutiva è variabile e difficile da prevedere. L'emicrania diminuisce durante la gravidanza in circa il 60-80% delle donne. La prevalenza totale di emicrania con aura è di 5.8% (2.6 % maschi, 7.7% femmine). La prevalenza dei sottotipi di emicrania con aura è:

- visiva 3.3% (1.8 % maschi, 4.2% femmine)
- sensorimotoria 1.2 % (0.3 % maschi, 1.7% femmine)
- entrambe 1.3% (0.4 % maschi, 1.9 % femmine).

La prevalenza di emicrania in razze non-caucasiche (neri, asiatici), è di circa la metà che nella razza caucasica, sia nei maschi che nelle femmine.

È stato ipotizzato che l'emicrania con e senza aura sia solo una variante della stessa patologia, dipendente dall'intensità della stessa. I fattori scatenanti l'emicrania variano tra paziente e paziente, e durante il corso della malattia, i più comuni sono lo stress, il periodo mestruale, i cambiamenti climatici e l'assunzione di alcool o formaggi stagionati.

È stato ipotizzato che un fattore in grado di scatenare gli attacchi potrebbe essere la carenza di ossigeno in quanto la prevalenza dell'emicrania è tre volte più alta nei residenti permanentemente sopra i 4300 metri, rispetto a quelli che vivono a livello del mare. Nella fisiopatologia di questi disturbi vi è probabilmente una componente nervosa e una vascolare.

Studi con risonanza magnetica mostrano come l'emicrania con aura rifletta fenomeni corticali di depressione diffusa più che d'ischemia. L'emicrania con aura in alcuni pazienti può essere scatenata da emboli gassosi paradossi. La chiusura chirurgica dello shunt tra cuore destro/sinistro previene la comparsa dei disturbi.

Durante l'emicrania senza aura si è dimostrato, con la PET, l'aumento di flusso nel tronco encefalico dorsolaterale opposto alla sede dell'emicrania. Questo coinvolgimento del sistema nervoso centrale potrebbe spiegare la presenza di dolore dopo trattamento acuto con farmaci antiemicrania.

La presenza di un rapporto tra questa patologia e disturbi dell'umore è molto frequente. Con l'MMPI, un questionario molto utilizzato per lo studio della personalità, si è osservata in questi pazienti una variazione di diverse scale e, nella donna, una tipica configurazione a V della cosiddetta triade nevrotica (aumento ipocondria, isteria, depressione). Si è anche accertata un'associazione tra emicrania e attacchi di panico.

Il gruppo torinese del Prof. Mongini ha dimostrato, utilizzando l'MMPI e lo STAI prima e dopo trattamento di pazienti con cefalea o dolore cranio-faciale, una normalizzazione dei valori dell'MMPI dopo trattamento farmacologico della patologia. Questo era vero per il sesso femminile ma non per quello maschile. Sembra che questi pazienti abbiano soprattutto un profilo isterico e che possano sviluppare un disturbo depressivo con il cronicizzarsi della malattia.

Bibliografia

Weitzel KW, Strickland JM, Smith KM, Goode JV. Gender-specific issues in the treatment of migraine. *J Gen Specif Med.* 2001;4:64-74.

Steiner TJ, Scher AI, Stewart WF, Kolodner K, Liberman J, Lipton RB. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity. *Cephalalgia.* 2003;23:519-27.

Wober-Bingol C, Wober C, Wagner-Ennsgraber C, Zebenholzer K, Vesely C, Geldner J, Karwautz A. IHS criteria and gender: a study on migraine and tension-type headache in children and adolescents. *Cephalalgia.* 1996;16:107-12.

Landy S. Migraine throughout the life cycle: treatment through the ages. *Neurology.* 2004;62:S2-8.

Mongini F, Keller R, Deregibus A, Raviola F, Mongini T, Sancarlo M. Personality traits, depression and migraine in women: a longitudinal study. *Cephalalgia.* 2003, 23:186-92.

Carotidodinia

Dolore continuo, sordo pulsante in vicinanza della porzione superiore dell'arteria carotide e delle regioni craniali adiacenti con caratteristiche paragonabili alle esacerbazioni emicraniche. Dolore al collo che si irradia alla faccia e alla testa.

Prevale nelle donne.

Insorge tra i 20 ed i 60 anni, patologia sconosciuta.

Bibliografia

Clark HV, King DE, Yow RN. Carotidynia. *Am Fam Physician.* 1994;50:987-90.

Cefalea a grappolo

È una delle cefalee primitive più severe, caratterizzata da attacchi di dolore unilaterale di breve durata, estremamente lancinante localizzato principalmente nelle aree frontali e temporali con una altissima ricorrenza ciclica. La cefalea a grappolo nella sua forma più comune consiste in attacchi giornalieri per settimane. Segue quindi un periodo di remissione che può durare da settimane a mesi. Specialmente durante i primissimi anni della malattia, gli attacchi si localizzano in stagioni dell'anno precise, per esempio primavera o autunno. Dopo questo primo periodo gli attacchi perdono questa stagionalità e diventano meno prevedibili (Dodier, 2000). In media una serie di attacchi dura 6-12 settimane mentre la remissione dura in media 12 mesi.

Gli attacchi possono essere scatenati anche dal sonno REM.

È stato dimostrato che molti soggetti che soffrono di cefalea a grappolo sono più alti della media.

Sono più colpiti gli uomini con un rapporto maschi: femmine di 4,5:1 ma anche 6,5:1. Recenti evidenze suggeriscono una progressiva diminuzione della prevalenza maschile o un aumento dell'incidenza della cefalea a grappolo nelle donne.

Non è chiaro se questo rappresenta una vera crescita dell'incidenza della cefalea a grappolo nelle donne o se è solo il miglioramento della diagnosi nelle donne. Comportamenti specifici e tratti sociali sono stati implicati come possibili eventi trigger.

Fino a pochi anni fa gli uomini avevano una condizione di vita peggiore delle donne ed erano fumatori e bevitori più accaniti rispetto alle donne. Il cambiamento di ruoli nella società e sul posto di lavoro avvenuto specialmente dagli anni '70, può essere in parte responsabile della crescita della cefalea a grappolo nelle donne.

Questa patologia è estremamente rara prima dell'adolescenza: il dato è considerato una chiara indicazione del coinvolgimento degli ormoni sessuali. Pazienti con cefalea a grappolo hanno spesso una storia di trauma cranico. Inoltre è stata dimostrata una analogia tra la cefalea a grappolo e l'ulcera peptica duodenale; la presenza simultanea nello stesso paziente è frequente ed ha la stessa ricorrenza stagionale.

È stata suggerita la presenza di un gene autosomico dominante in alcune famiglie. Nelle donne si osservano due picchi di età per la comparsa dei sintomi: II e VI decade. Negli uomini la prevalenza è nella III decade.

I soggetti con questa patologia sono stati descritti avere una "*facies leonina*", si è notato infatti che in pazienti maschi si possono presentare tratti acromegalici. È stato suggerito un coinvolgimento del fattore di crescita epidermico nella produzione della *facies leonina* che si ha nei soggetti con cefalea a grappolo.

È noto che questo fattore diminuisca l'azione delle gonadotropine e dei corticosteroidi nella sintesi degli steroidi gonadici e surrenali.

Le femmine sofferenti di cefalea a grappolo mostrano spesso un aspetto mascolino. Nei pazienti maschi i livelli di testosterone durante gli attacchi sono stati trovati più bassi che nei periodi di remissione, ed in genere più bassi rispetto a soggetti di controllo. Inoltre anche i livelli di testosterone libero, la SHBG (steroid hormone binding globulin), e l'albumina sono stati trovati più bassi dei controlli. Di solito i livelli dell'ormone LH sono trovati normali mentre quelli di FSH sono descritti elevati come conseguenza dei diminuiti livelli di testosterone.

In una buona percentuale di pazienti sofferenti di cefalea a grappolo è stata osservata una diminuzione del dolore dopo somministrazione di testosterone. Nelle donne non sembra esserci un'associazione a amenorrea, mestruazione, uso di contraccettivi orali, menopausa.

Le caratteristiche cliniche della cefalea a grappolo non sono state molto studiate nelle donne. I pochi studi disponibili mostrano che le donne soffrono dei primi sintomi più precocemente degli uomini. Sebbene il numero degli attacchi sia lo stesso tra uomini e donne, nelle donne la durata è minore e i sintomi autonomici associati sono più lievi.

Al contrario la lacrimazione, la congestione nasale e rinorrea sono simili. Questo significa che la componente simpatica è meno attiva nelle donne, mentre quella parasimpatica è uguale. La nausea ed il vomito sono più frequenti nelle donne mentre la fotofobia e la fonofobia sono sintomi prominenti in entrambi i sessi.

La cefalea a grappolo è probabilmente dovuta ad una anormalità del generatore ipotalamico circadiano con successiva attivazione trigeminovascolare. Infatti con la PET si è dimostrata l'attivazione dell'ipotalamo ipsilaterale.

Basandosi sulle caratteristiche cliniche della malattia possiamo dire che:

1. dal momento che il dolore è tipicamente localizzato intorno all'occhio e alla fronte, sarà probabilmente coinvolta la via ipsilaterale del trigemino
2. le caratteristiche ipsilaterali autonome suggeriscono l'attivazione del sistema parasimpatico craniale (lacrimazione e rinorrea) e disfunzione dei nervi simpatici ipsilaterali (ptosi e miosi). È stato suggerito un coinvolgimento dell'arteria carotide che rappresenta il punto in cui convergono fibre trigeminali simpatiche e parasimpatiche
3. l'affidabilità sull'insorgenza degli attacchi in una certa stagione suggerisce la presenza di un pace-maker centrale (nucleo suprachiasmatico) che potrebbe essere coinvolto nella genesi del disordine.

L'evidenza secondo la quale si ha una attivazione ipotalamica durante gli attacchi ha permesso la messa a punto di tecniche di stimolazione elettrica ad alta frequenza dell'ipotalamo posteriore.

Le donne possono rispondere diversamente alla terapia degli uomini. Per esempio esse rispondono meglio degli uomini alla ossigeno-terapia.

Bibliografia

- Sjaastad O, Bakkeiteig LS. Cluster headache prevalence. Vaga study of headache epidemiology. *Cephalalgia*. 2003;23:528-33.
- Manzoni GC. Gender ratio of cluster headache over the years: a possible role of changes in lifestyle. *Cephalalgia*. 1998;18:138-42.
- Russell MB. Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol*. 2004 May;3(5):279-83.

Emicrania Cronica Parossistica

(forma remittente e forma non remittente)

Dolore artigliante, pulsante e occasionalmente fastidioso come una pressione. Attacchi frequenti sempre unilaterali, quotidiani multipli, di dolore alla testa di intensità da severa ad atroce. Localizzato nelle regioni orbitali, sopraorbitali o temporali. Può svegliare i pazienti.

Prevale nelle donne con un rapporto femminile: maschi di 3,4:1.

Presente soprattutto in area oculare, frontale, temporale, sia di giorno che di notte solitamente accompagnato da lacrimazione omolaterale, congestione congiuntivale e nasale e/o rinorea. Si ha sollievo completo con l'indometacina, la risposta positiva serve anche per la diagnosi.

Ogni attacco dura da 10-30 min. tutti i giorni, da 2 a 40 attacchi al giorno.

Frequentemente gli attacchi scompaiono durante la gravidanza per ricomparire dopo il parto.

Bibliografia

Trucco M, Mainardi F, Maggioni F, Badino R, Zanchin G. Chronic paroxysmal hemicrania, hemicrania continua and SUNCT syndrome in association with other pathologies: a review. Cephalalgia. 2004;24:173-84.

Manzoni GC, Torelli P; International Headache Society. International Headache Society classification: new proposals about chronic headache. Neurol Sci. 2003;24 Suppl 2:S86-9.

Cefalea Post-Traumatica

Dolore continuo, o quasi, alla testa, associato ad alterazioni della personalità.

Più frequente negli uomini.

Dolore generalizzato senza aura o disturbi del sistema nervoso autonomo.

Il mal di testa è una delle complicanze più comuni che provocano lesioni lievi alla testa. Inizia di solito dopo 14 giorni da un trauma e persiste per più di 8 settimane. La cefalea post-traumatica diviene cronica nel 60% dei pazienti. I traumi sono fattori precipitanti comuni in molti tipi di dolore.

È stato descritto che il mal di testa cronico che si ha dopo un trauma è più frequente di quello che si ha senza trauma.

Bibliografia

Bell KR, Pepping M. Women and traumatic brain injury. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2001;12:169-82.

Marcus DA. Disability and chronic posttraumatic headache. Headache. 2003;43:117-21.

Sindrome 'Jabs and Jolts'

(sindrome delle stiletate e dei sobbalzi)

Parossismi di dolore di breve durata alla testa con localizzazione variabile anche nello stesso paziente. Intensità moderata. Insorge sia da solo che insieme ad altre patologie.

Probabilmente è più frequente nelle donne, ma colpisce entrambi i sessi.

Bibliografia

Newman LC. Effective management of ice pick pains, SUNCT, and episodic and chronic paroxysmal hemicrania. Curr Pain Headache Rep. 2001 Jun;5(3):292-9.

Arterite Temporale

(arterite gigantocellulare, GCA)

Cefalea uni- o bilaterale prevalentemente continua con dolore pulsante. Colpisce prevalentemente persone anziane. È normalmente continua ma può essere come un'onda che va e viene ed è spesso associata a sintomi sistemici come la febbre, polimialgia e perdita di peso.

L'arterite temporale è un disordine cronico infiammatorio che ha come bersaglio le arterie di largo e medio calibro.

Colpisce soprattutto le donne dopo la menopausa.

È stato ipotizzato una predisposizione genetica.

L'epidemiologia e la sintomatologia suggeriscono un'origine infettiva. L'infiammazione cronica porta ad una vasodilatazione e ispessimento dell'intima causando stenosi arteriosa e complicazioni ischemiche.

Il possibile ruolo degli ormoni sessuali femminili deve essere definito.

Le cellule giganti e mononucleari nella GCA mostrano un accumulo nel citoplasma di recettori per estrogeni alfa. Gli estrogeni alfa si trovano anche nelle cellule muscolari lisce della tunica media.

La GCA è stata associata alla polimialgia reumatica ma non ci sono dati chiari sulla loro comunanza.

Tra donne e uomini non ci sono differenze nelle manifestazioni cliniche.

I sintomi concomitanti come malessere, anoressia, perdita di peso e febbre sono più frequenti nelle donne. Inoltre le donne mostrano livelli più elevati di markers infiammatori.

Bibliografia

Narvaez J, Nolla-Sole JM, Valverde-Garcia J, Roig-Escofet D. Sex differences in temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol.* 2002;29:321-5.

Nordborg C, Nordborg E, Petursdottir V. Giant cell arteritis. *Epidemiology, etiology and pathogenesis.* *APMIS.* 2000;108:713-24.

Cefalea post-puntura lombare/ bassa pressione liquorale

Dolore posizionale continuo o pulsante alla testa, associato frequentemente a nausea, vomito e disturbi visivi. Si ha per bassa pressione del liquor insorto spontaneamente, dopo incidenti minori o dopo una puntura lombare. Dolore da lieve a severo. Si origina mettendosi a sedere o alzandosi, si riduce mettendosi in posizione supina.

Colpisce le donne il doppio degli uomini.

Di solito dura fino a 4 giorni, a volte anni. Questo tipo di cefalea è rara nei bambini. Dopo la pubertà l'incidenza dei disturbi aumenta e le donne mostrano una maggiore tendenza a sviluppare il mal di testa posturale; tra gli adolescenti è più comune nelle ragazze.

Bibliografia

Ebinger F, Kosel C, Pietz J, Rating D. Headache and backache after lumbar puncture in children and adolescents: a prospective study. *Pediatrics.* 2004;113:1588-92.

Vilming ST, Kloster R, Sandvik L. The importance of sex, age, needle size, height and body mass index in post-lumbar puncture headache. *Cephalalgia.* 2001;21:738-43.

Emicrania Continua

Dolore sordo unilaterale pulsante, inizialmente trafittente, poi segue spesso cefalea continua di grado moderato e/o severo e dolore nelle aree oculari e fronto-temporali.

Cinque volte più frequente nelle donne.

Insorge dagli 11 ai 50 anni.

In circa metà dei casi sono presenti fotofobia, fonofobia, nausea, congestione congiuntivale e lacrimazione. Anche per questo tipo di emicrania, la risposta all'indometacina è considerato un criterio diagnostico.

L'emicrania è associata a modificazioni strutturali e funzionali del sistema nervoso centrale, per esempio ad iperalgesia ed allodinia durante gli attacchi ed ipereccitabilità tra gli attacchi. Sono stati osservate anche delle anomalie strutturali come cambiamenti nella sostanza bianca che si notano spesso nei soggetti con emicrania. Rimangono comunque da stabilire le cause di tale patologia.

Bibliografia

Edvinsson L. Pathophysiology of primary headaches. Curr Pain Headache Rep. 2001;5:71-8.

Marcus DA. Gender differences in chronic headache in a treatment-seeking population. J Gend Specif Med. 2000;3:50-53.

Marcus DA Estrogen and chronic daily headache Curr Pain Headache Rep. 2004;8:66-70.

Disordini muscoloscheletrici suboccipitali e cervicali

Sindrome del processo stiloideo

Non è descritta nessuna prevalenza.

Cefalea Cervicogenica

Dolore costante, profondo, sordo, stabile, non atroce. Coinvolge tutto l'emicranio, dal collo alla fronte.

Tre/quarti dei pazienti sono donne.

Giovani adulti. Molti pazienti hanno subito un trauma poco prima l'insorgenza.

Bibliografia

Haldeman S, Dagenais S. Cervicogenic headaches: a critical review. Spine J. 2001;1:31-46

Dolore a spalla, braccio e mano

Osteoartrosi delle mani

Dolore continuo alle dita, con modificazioni degenerative delle articolazioni prossimali e distali delle falangi delle mani.

Prevalenza femminile.

Età: al disopra di 45 anni di età.

Bibliografia

Pouilles JM, Tremolieres FA, Ribot C. Osteoporosis in otherwise healthy perimenopausal and early postmenopausal women: Physical and biochemical characteristics. *Osteoporos Int.* 2005 Jul;15.

Sindrome Tunnel Carpale

Dolore pungente, urente alla mano, spesso notturno dovuto ad intrappolamento del nervo mediano nel tunnel carpale.

Prevalenza nel sesso femminile con un rapporto: femmine maschi di 5:1.

La sindrome del tunnel carpale è la più comune neuropatia umana da intrappolamento. La sinovia di questi soggetti è più edematosa e fibrotica in confronto a soggetti sani, con pochi segni di infiammazione. Si presenta con disturbi della sensibilità nella zona di innervazione del nervo mediano. Si possono avere anche ipoestesia delle mani oppure parestesia durante la lettura o la guida.

Fattori di rischio

- sesso femminile
- obesità (soprattutto nei maschi)
- alto indice di massa corporea
- attività motoria ripetuta
- malattie metaboliche (diabete mellito, ipotiroidismo)
- livelli estrogeni circolanti

La forte preponderanza nel sesso femminile è stata attribuita a caratteristiche di genere come i livelli degli ormoni gonadici circolanti o al tipo di lavoro svolto.

L'associazione tra obesità e sindrome del tunnel carpale può essere spiegata con l'aumento del tessuto adiposo nel tunnel con l'aumento della pressione idrostatica nel canale che comprime il nervo mediano.

L'obesità è un fattore di rischio soprattutto per i maschi mentre le donne sono comunque a rischio.

In uno studio recente è stato descritto come, dividendo i soggetti secondo il tipo di occupazione, l'incidenza della sindrome del tunnel carpale era simile tra i due sessi. Si attribuiva la prevalenza femminile al tipo di lavoro svolto più che al sesso.

È interessante notare che tra le cause della diversa incidenza tra i due sessi ci potrebbe essere anche il luogo di lavoro che generalmente è a 'misura d'uomo' (altezza ripiani, ecc.).

Bibliografia

Becker J, Nora DB, Gomes I, Stringari FF, Seitensus R, Panosso JS, Ehlers JC. An evaluation of gender, obesity, age and diabetes mellitus as risk factors for carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2002;113:1429-34.

McDiarmid M, Oliver M, Ruser J, Gucer P. Male and female rate differences in carpal tunnel syndrome injuries: personal attributes or job tasks? *Environ Res.* 2000;83:23-32.

Patologia vascolare degli arti

Malattia di Raynaud, Fenomeno di Raynaud

Attacchi episodici di dolore continuo, urente, associato a vasocostrizione delle arterie delle estremità in risposta al freddo o stimoli emozionali. Le dita ed i polpastrelli diventano pallidi o cianotici ed i pazienti riportano una sensazione di freddo, dolore o iperalgesia.

Prevale nelle donne, è 5 volte più frequente in questo sesso.

Questo fenomeno è più frequente nelle donne in età riproduttiva quando i livelli di estrogeni sono più elevati. È interessante notare che si può indurre un attacco del fenomeno di Raynaud anche in donne sane in fase preovulatoria del ciclo mestruale.

Diversamente dalla Malattia di Raynaud che non ha causa nota, il Fenomeno di Raynaud si ha in concomitanza con altre malattie.

Anche se le basi fisiologiche per le anomalie sensoriali riportate in questa patologia non sono conosciute, 3 fattori sono stati fortemente implicati nella fisiopatologia:

- elevati livelli di estrogeni
- aumento attività nel sistema nervoso autonomo
- danno tissutale (per esempio l'esposizione a solventi organici)

È stato dimostrato che i solventi organici possano produrre il fenomeno di Raynaud e una iperalgesia dipendente dal sistema nervoso simpatico: l'applicazione topica di cloroformio alla pelle del ratto induce una iperalgesia cutanea esacerbata dall'iniezione di noradrenalina (NA) sebbene la NA non alteri la soglia nella pelle normale. Successivamente è stato dimostrato che gli estrogeni, in maniera analoga al cloroformio, inducono una iperalgesia esacerbata dalla NA e bloccata da antagonisti dei recettori alfa2 adrenergici.

Si è dimostrato che le ratte femmine sono più sensibili a vasocostrittori dei maschi in quanto la vasocostrizione è mediata dagli estrogeni che aumentano moltissimo la sensibilità delle piccole arteriole alla noradrenalina e il numero dei recettori alfa-adrenergici nel miometrio.

Bibliografia

Levine JD, Taiwo YO. Beta-estradiol induced catecholamine-sensitive hyperalgesia: a contribution to pain in Raynaud's phenomenon. Brain Res. 1989;487:143-7.

Mayes MD. Epidemiologic studies of environmental agents and systemic autoimmune diseases. Environ Health Perspect. 1999;107:743-8.

Eritema Pernio (gelone), Acrocianosi

Dolore e prurito nelle aree delle estremità in seguito ad esposizione ad ambienti freddi e umidi.

Nell'acrocianosi si ha un colore bluastrò delle dita e talvolta dolore continuo.

Le donne sono più suscettibili.

L'eritema pernio ha la tendenza ad avere ricorrenza stagionale.

Bibliografia

Norton JV, Zager E, Grady JF. Erythromelalgia: diagnosis and classification. J Foot Ankle Surg. 1999 May-Jun;38(3):238-41.

Livedo Reticolare

Dolenzia persistente della cute delle braccia e prurito in lesioni circolari che si presentano come chiazze cianotiche.

Frequente nelle donne sotto i 40 anni.

Fenomeno di origine vasospastica tipicamente femminile, è più frequente nelle donne sofferenti di emicrania, infatti la livedo reticolare è una vasculopatia che è stata anche collegata alla presenza di vasculopatie cerebrali

Bibliografia

Tietjen GE, Gottwald L, Al-Qasbi MM, Gunda P, Khuder SA. Migraine is associated with livedo reticularis: a prospective study. Headache. 2002 Apr;42(4):263-7.

Greening J, Lynn B, Leary R. Sensory and autonomic function in the hands of patients with non-specific arm pain (NSAP) and asymptomatic office workers. Pain. 2003 Jul;104(1-2):275-81.

Malattie del collagene degli arti

Sclerodermia

Vasospasmo intermittente, spesso accompagnato da dolore e rigidità delle articolazioni, sostenuto da una malattia del collagene della pelle.

Tre volte più frequente nelle donne.

Il dolore può presentarsi ad intervalli intermittenti con dolenzia e dolore da Fenomeno di Raynaud.

La sclerodermia (conosciuta anche come sclerosi sistemica) è una complessa malattia autoimmune caratterizzata da rimodellamento patologico dei tessuti connettivi. Gli episodi di dolore hanno una intensità da media a severa. Sono presenti anche intorpidimento e ipoestesia.

Bibliografia

Abraham DJ, Varga J. Scleroderma: from cell and molecular mechanisms to disease models. Trends Immunol. 2005 Sep;14.

Hubbard R, Venn A. The impact of coexisting connective tissue disease on survival in patients with fibrosing alveolitis. Rheumatology. 2002;41:676-9.

Valentini G. The assessment of the patient with systemic sclerosis. Autoimmun Rev. 2003;2:370-6.

Mayes MD. Epidemiologic studies of environmental agents and systemic autoimmune diseases. Environ Health Perspect. 1999;107:743-8.

Malattie da vasodilatazione funzionale degli arti

Eritromelalgia

Dolore urente alle estremità, associato a modificazione del colorito di tipo rosso lucente in risposta all'aumento della temperatura ambiente.

Prevale nei maschi.

Più frequente in giovani adulti.

L'eritromelalgia primaria è un disordine raro. Recentemente sono state identificate due mutazioni dei canali del sodio in pazienti con questa patologia. Si stabilisce quindi che l'eritromelalgia possa essere una neuropatia.

Bibliografia

Juergens JL et al., Peripheral Vascular Disease, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1980.

Drenth JP, Morsche RH, Guillet G, Taieb A, Kirby RL, Jansen JB. SCN9A mutations define primary erythermalgia as a neuropathic disorder of voltage gated sodium channels. J Invest Dermatol. 2005 Jun;124(6):1333-8.

Tromboangioite obliterante

Dolore alle dita e alle mani.

Soprattutto in uomini che fumano al disotto di 40 anni, con un rapporto uomini donne 9:1.

La tromboangioite obliterante (TAO) è una condizione di occlusione delle piccole e medie arterie e delle vene superficiali. Il paziente è tipicamente un giovane, maschio, fumatore accanito di sigarette. Comunque, la TAO sta aumentando anche nelle donne, in parallelo con l'aumento del consumo di sigarette in questa popolazione. I sintomi articolari sono comuni in questa patologia e generalmente la precedono.

Bibliografia

Steib-Furno S, Bensoussan L, Parrado-Azulay J, Lafforgue P. Inflammatory joint disease and severe ischemia of the extremities revealing thromboangiitis obliterans in a female. *Joint Bone Spine*. 2005 Jan;72(1):69-72.

Juergens JL et al. *Peripheral Vascular Disease*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1980.

Widmer LK. *Peripheral Venous Disease*. Bern: Hans Huber Publishers, 1978.

Insufficienza venosa cronica

Dolore sordo e continuo agli arti, specialmente alle gambe.

Frequente nelle donne.

L'incidenza aumenta con l'età.

Il dolore è associato all'esteso edema dei tessuti sottocutanei.

Bibliografia

Bulger CM, Jacobs C, Patel NH. Epidemiology of acute deep vein thrombosis. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2004 Jun;7(2):50-4.

Insufficienza arteriosa agli arti

Claudicatio intermittens e dolore a riposo

Dolore crampiforme intermittente in un'area muscolare prodotto dall'esercizio e alleviato dal riposo, quasi sempre confinato agli arti inferiori.

I maschi sono colpiti più precocemente delle donne.

L'incidenza aumenta dopo i 30 anni e poi diminuisce nell'età avanzata.

Il dolore è severo. L'occlusione conduce ad ulcerazione.

In pazienti con ipertensione arteriosa di lunga durata l'ulcerazione della cute risulta dall'insufficienza delle piccole arterie.

La claudicatio è un sintomo che indica sempre un inadeguato rifornimento di sangue arterioso al muscolo che si contrae. L'aterosclerosi è in genere la condizione sottostante. È descritta una certa mancanza di attenzione verso questa patologia nelle donne. È stato descritto che donne con malattia arteriosa periferica sono più vecchie, hanno fumato, hanno una pressione arteriosa più elevata ed una prevalenza più alta di artrite delle donne senza questa patologia. Le donne con malattia arteriosa periferica hanno un quadro clinico più grave degli uomini con la stessa patologia.

Bibliografia

Cook DB, O'Connor PJ, Oliver SE, Lee Y. Sex differences in naturally occurring leg muscle pain and exertion during maximal cycle ergometry. *Int J Neurosci*. 1998;95:183-202.

Franks PJ, Moffatt CJ. Who suffers most from leg ulceration? *J Wound Care*. 1998;7:383-5.

McDermott MM, Greenland P, Liu K, Criqui MH, Guralnik JM, Celic L, Chan C. Sex differences in peripheral arterial disease: leg symptoms and physical functioning. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:222-8.

Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev*. 2003;24:313-40.

Dolore toracico viscerale e non

Angina Pectoris

Dolore costrittivo e senso di oppressione al petto in relazione all'ischemia del miocardio in assenza di necrosi miocardica. Il dolore si può irradiare a braccia e mani ma anche verso l'alto, al collo, alla mandibola, al dorso o all'epigastrio.

Il dolore è spesso provocato da stress sia fisico che psicologico. In genere dura pochi minuti ed è alleviato dal riposo o nitroglicerina.

L'angina è una manifestazione clinica più frequente nelle donne mentre l'infarto è più frequente negli uomini.

Età di insorgenza: medio-avanzata.

Anche se l'angina è più frequente nelle donne, le donne con meno di 55 anni di età vengono ricoverate 6.7 volte meno degli uomini per i loro sintomi.

Questa differenza potrebbe essere dovuta ai sintomi atipici presenti nelle donne rispetto agli uomini. Infatti recentemente è stata osservata la presenza di differenze di genere nel quadro clinico di pazienti con malattia cardiaca: le donne descrivono più frequentemente degli uomini un dolore alla gola, nuca e mandibola; inoltre il dolore sembra essere più intenso nelle donne e caratterizzato da un graduale aumento seguito da remissione dei sintomi con il riposo.

Nausea, dispnea, palpitazioni, dolore al dorso e irritabilità, sono più comuni nelle donne, mentre la diaforesi è più comune negli uomini.

Questi sintomi nelle donne sono forti predittori di sindrome coronarica acuta ed è quindi importante che il medico metta in allarme le donne che presentano questi sintomi di ischemia cardiaca anche per evitare che vengano attribuiti ad altri disturbi per esempio somatici, gastrointestinali o muscoloscheletrici.

Nelle donne il comportamento messo in atto in occasione di una crisi anginosa è tale per cui tendono a riprendere immediatamente le proprie funzioni, portando ad una sottostima di sintomi cardiaci. In genere le donne danno giudizi meno drammatici degli uomini su questo tipo di eventi.

Da un recente studio è risultato che la maggioranza degli uomini attribuiva il proprio dolore al petto ad una patologia cardiaca, mentre il 73% delle donne no. Infatti per quanto riguarda la malattia cardiaca i dati dimostrano che gli uomini percepiscono sé stessi come più vulnerabili e quindi cercano il parere del medico, mentre le donne tendono a negare la severità della malattia coronarica e minimizzano la richiesta di aiuto per i loro impegni in famiglia, che dovrebbero essere interrotti.

In uno studio recente si è visto che il trattamento anti-ischemico sia tramite farmaci, che tramite la rivascolarizzazione, può essere simile nei due sessi; è stato notato che, per una serie di motivi, il risultato tendeva ad essere peggiore nelle donne.

Queste differenze non sono dovute solo a fattori funzionali, ma anche morfologici; infatti è stato dimostrato che le donne hanno un lume delle coronarie più piccolo di quello degli uomini indipendentemente dalla taglia del corpo.

La depressione è tre volte più frequente nelle donne che negli uomini. Pazienti depressi hanno episodi di angina più frequenti e più intensi dei pazienti non depressi. Questi dati suggeriscono che la depressione giochi un qualche ruolo nel far scatenare episodi di angina. In effetti si deve tenere presente che molti dei sintomi della depressione sono identici della sindrome coronarica acuta: dolore al petto, respiro corto, nausea, palpitazioni.

Per le donne è stato descritto anche una dolenzia. Questa sintomatologia non deve essere sottovalutata e deve essere accompagnata da indagini del caso per comprendere se la sensazione di tenderness avvertita allo sterno è di origine retrosternale e/o mammellare. Per esempio, se il dolore è avvertito alla mammella, la diagnosi sarà più difficile, in quanto può essere secondario a cambiamenti ormonali ciclici presenti in donne in menopausa o in terapia ormonale sostitutiva.

Per quanto riguarda i fattori di rischio si deve prima di tutto tenere presente:

- il diabete, che prevale nelle donne
- il sovrappeso o fattori esterni, come stress, che prevalgono nell'uomo
- l'ipertensione arteriosa che, tra gli anziani, è un fattore di rischio più importante nelle donne che negli uomini.

Vari fattori spiegano le differenze di genere nella malattia coronarica cronica. Gli ormoni sessuali femminili sembrano proteggere dall'aterosclerosi anche se nelle donne il peggioramento dopo la menopausa è progressivo e non brusco, quindi probabilmente non dipende solo dagli estrogeni.

È stato riportato che questo tipo di patologia uccide più donne di tutti i tumori messi insieme, questo anche perché i sintomi sono diversi nelle donne e vengono misconosciuti. In genere si dice che il dolore al torace è più predittivo di malattia coronarica nell'uomo che nella donna. Donne con malattia conclamata mostrano una sintomatologia diversa che viene spesso sottovalutata sia dalle donne stesse che dai medici con il risultato che le donne sono trattate meno prontamente e meno efficacemente dei pazienti maschi. Le donne hanno una minore probabilità di essere ricoverate. Inoltre ci sono fattori biologici che possono spiegare la maggiore facilità delle donne di incorrere in complicanze, per esempio è noto che le arterie nelle donne hanno un calibro minore, inoltre è stato dimostrato che fattori della coagulazione e della fibrinolisi sono regolati in maniera diversa nei due sessi.

Sono state trovate differenze sessuali qualitative e quantitative nella morfologia delle placche delle arterie coronariche. Le placche ateromatose nelle donne appaiono meno dense e sono meno calcificate di quelle presenti negli uomini. Queste differenze rimangono anche aggiustando il campione per età dal momento che le donne sviluppano le placche almeno dieci anni più tardi degli uomini. La differenza sembra essere attribuita agli estrogeni che agiscono sia sui livelli dei lipidi plasmatici sia sulle funzioni endoteliali che possono influenzare lo sviluppo delle placche.

Sembra che ogni anno di menopausa in anticipo aumenti il rischio coronarico del 2-3%. Mentre gli uomini tendono a divenire ipertesi in giovane età, le donne lo diventano più avanti negli anni. In particolare l'ipertensione sistolica isolata è più frequente tra le donne anziane che tra gli uomini. Le donne anziane sono anche più propense a sviluppare diabete.

Dislipidemia

Alti livelli di colesterolo e LDL con bassi livelli di HDL sono noti essere fattori di rischio nelle donne e uomini. Sebbene le donne tendano ad avere un profilo lipidico più favorevole degli uomini tra i 20 e 50 anni dopo la menopausa i livelli di colesterolo aumentano mentre negli uomini i livelli di colesterolo rimangono stabili con l'età.

Nelle donne le LDH, più basse in giovane età, aumentano con l'età e diventano simili all'uomo.

I livelli di trigliceridi diminuiscono negli uomini di mezza età e anziani e aumentano nelle donne. Inoltre il ferro diminuisce negli uomini e non cambia nelle donne. L'obesità aumenta nelle donne.

Diabete

Il diabete è un potente fattore di rischio più per le donne che per gli uomini che in qualche modo nega l'effetto protettivo del genere nelle donne premenopausa. Il rischio di mortalità è 2.6 volte maggiore nelle donne con diabete che nelle donne senza, mentre gli uomini con diabete hanno una incidenza di solo 1,8 volte.

Obesità

È più comune negli uomini fino a 45 anni. Dopo diviene più comune nelle donne. Aumentando di peso i fattori di rischio tendono a sommarsi maggiormente soprattutto per le donne.

Depressione e isolamento sociale

Dopo un infarto del miocardio è presente una frequenza di mortalità maggiore nei pazienti depressi.

Le donne sono depresse il doppio degli uomini.

Bibliografia

Granot M, Goldstein-Ferber S, Azzam ZS. Gender differences in the perception of chest pain. J Pain Symptom Manage. 2004;27:149-55.

Loose MS, Fernhall B. Differences in quality of life among male and female cardiac rehabilitation participants. J Cardiopulm Rehabil. 1995;15:225-31.

Kimble LP, McGuire DB, Dunbar SB, Fazio S, De A, Weintraub WS, Strickland OS. Gender differences in pain characteristics of chronic stable angina and perceived physical limitation in patients with coronary artery disease. Pain. 2003;101:45-53.

D'Antono B, Dupuis G, Fleet R, Marchand A, Burelle D. Sex differences in chest pain and prediction of exercise-induced ischemia. Can J Cardiol. 2003;19:515-22.

Vodopiutz J, Poller S, Schneider B, Lalouschek J, Menz F, Stollberger C. Chest pain in hospitalized patients: cause-specific and gender-specific differences. J Womens Health (Larchmt). 2002;11:719-27.
DeVon HA, Zerwic JJ. The symptoms of unstable angina: do women and men differ? Nurs Res. 2003;52:108-18.

Devon HA, Zerwic JJ. Symptoms of acute coronary syndromes: are there gender differences? A review of the literature. Heart Lung. 2002;31:235-45.

Infarto del miocardio

Al contrario del dolore toracico severo nell'uomo, molte donne descrivono respiro corto, fatica con o senza dolore toracico. Altri sintomi atipici nella donna includono: dolore all'addome, alla mandibola, al collo, alla spalla e nausea.

Questa presentazione atipica o meglio, dissimile da quella maschile e quindi meno conosciuta, coincide con l'arrivo in ospedale in ritardo e assenza di un trattamento rapido.

È importante riconoscere queste differenze perché nelle donne il 50% degli infarti non è riconosciuto verso il 33% degli uomini.

La prognosi è comunque peggiore nelle donne.

Sebbene l'aumento di questo rischio potrebbe essere attribuito all'età avanzata e malattie concomitanti come il diabete, l'ipertensione ecc, è stato visto che le donne più giovani hanno una probabilità maggiore di morte durante l'ospedalizzazione di uomini della stessa età.

Il 38 % delle donne muoiono entro un anno dall'inizio del primo infarto rispetto al 25% degli uomini. Inoltre entro 6 anni da un infarto trattato il 46% delle donne sviluppano una insufficienza cardiaca congestizia rispetto al 22% degli uomini.

Anche nella somministrazione di aspirina per la prevenzione dell'infarto del miocardio, si sono notate differenze in quanto l'effetto è minore nelle donne che negli uomini.

Per quanto riguarda la terapia ormonale sostitutiva anche se all'inizio si era ipotizzato un ruolo protettivo, si è poi visto una mancanza di effetti positivi mentre si è registrato un doppio rischio tromboembolico.

Bibliografia

Herlitz J, Rundqvist S, Bang A, Aune S, Lundstrom G, Ekstrom L, Lindkvist J. Is there a difference between women and men in characteristics and outcome after in hospital cardiac arrest? Resuscitation. 2001 Apr;49(1):15-23.

Kligfield P, McCormick A, Chai A, Jacobson A, Feuerstadt P, Hao SC. Effect of age and gender on heart rate recovery after submaximal exercise during cardiac rehabilitation in patients with angina pectoris, recent acute myocardial infarction, or coronary bypass surgery. Am J Cardiol. 2003;92:600-3.

Sindrome dello Scivolamento Costale

Dolore cronico al margine costale che può mimare un dolore viscerale. Dolenzia costante e sorda o dolore acuto a pugnata.

Tre volte più frequente nelle donne.

Condizione molto comune che dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti che lamentano un dolore addominale ai quadranti superiori.

La sindrome comprende tre caratteristiche:

- dolore al basso torace o alto addome
- tender spot nel margine costale
- evocazione di dolore pigiando lo spot.

Può originare dalla inadeguatezza o frattura dell'attacco fibroso intercondrale permettendo alla cartilagine costale di scivolare e comprimere il nervo intercostale.

Non sono spiegate ne' ipotizzate le cause della differenza di genere.

Bibliografia

Saltzman DA, Schmitz ML, Smith SD, Wagner CW, Jackson RJ, Harp S. The slipping rib syndrome in children. Paediatr Anaesth. 2001;11:740-3.

Dolore toracico riferito all'addome o al tratto gastrointestinale

Esofagite, Esofagite da reflusso

Dolore sostenuto dall'infiammazione della mucosa esofagea. Dolore retrosternale o epigastrico specie di notte.

Prevale nelle donne obese e di età media.

Anche donne sane mostrano una soglia al dolore esofageo più bassa dei maschi. Questo non varia nelle varie fasi del ciclo mestruale.

Bibliografia

Nguyen P, Lee SD, Castell DO. Evidence of gender differences in esophageal pain threshold. Am j. Gastroenterol. 1995;90:901-905.

Dolore addominale di origine neurologica

Sindrome della dodicesima costa

Dolore cronico ai lombi, talvolta con esacerbazioni acute e irradiazione all'inguine.
Dolore all'11 o 12 costa o entrambe.

Prevalenza nelle donne; il rapporto donne: uomini è di 4:1.

Senza trauma, durante una gravidanza. Si presume che la causa sia l'irritazione di un nervo intercostale.
Viene spesso scambiato per dolore di origine renale.

Bibliografia

Cranfield KA, Buist RJ, Nandi PR, Baranowski AP. The twelfth rib syndrome. J Pain Symptom Manage. 1997 Mar;13:172-5.

Dolore addominale di origine viscerale

Malattia della colecisti

Il dolore, associato al transito del calcolo nel dotto cistico è una colica severa al quadrante superiore destro, di breve durata accompagnata da sudorazione.
Inizio brusco, sveglia il paziente durante il sonno.

Molto più frequente nelle donne.

Bibliografia

Chathadi KV, Elta GH. Motility and dysmotility of the biliary tract. Semin Gastrointest Dis. 2003;14:199-207.

Diehl AK. Symptoms of gallstone disease. Baillieres Clin Gastroenterol. 1992;6:635-57.

Shaffer E. Acalculous biliary pain: new concepts for an old entity. Dig Liver Dis. 2003;35(3):S20-5.

Ulcera Gastrica Cronica

Attacchi periodici di dolore nell'addome superiore, dovuti ad ulcerazione della mucosa gastrica.

Colpisce i due sessi più o meno allo stesso modo, anche se in alcune aree geografiche colpisce più le donne (Australia).

Bibliografia

Liu ES, Wong BC, Cho CH. Influence of gender difference and gastritis on gastric ulcer formation in rats. J Gastroenterol Hepatol. 2001;16:740-7.

Matsukura N, Onda M, Kato S, Hasegawa H, Okawa K, Shirakawa T, Tokunaga A, Yamashita K, Hayashi A. Cytotoxin genes of Helicobacter pylori in chronic gastritis, gastroduodenal ulcer and gastric cancer: an age and gender matched case-control study. Jpn J Cancer Res. 1997;88:532-6.

Menzel M, Hogel J, Allmendinger G, Schmid E. Relative risks of age, gender, nationality, smoking, and Helicobacter-pylori-infection in duodenal and gastric ulcer and interactions. Z Gastroenterol. 1995;33:193-7.

Sindrome colon irritabile (IBS)

Dolore addominale cronico senza causa apparente associato ad alterazioni dell'alvo. Dolore sordo e a volte molto severo tutti i giorni per molti anni. Non sveglia mai il paziente.

Da 2 a 5 volte più frequente nelle donne, molto comune nella seconda, terza e quarta decade di vita.

È il più comune disordine gastrointestinale interessando circa il 20% della popolazione. Le donne mostrano sintomi più frequenti e severi, il ciclo mestruale induce delle modificazioni nei sintomi presenti nella IBS; inoltre le donne tendono a riportare problemi maggiori con stipsi e disturbi non gastrointestinali associati ad IBS.

Si tratta di un disturbo della motilità dall'esofago all'ano.

La sindrome del colon irritabile (IBS) è più comune nelle donne e si pensa che l'essere femmina può predisporre allo sviluppo di questo disordine. In alternativa, l'essere maschio potrebbe essere una condizione vantaggiosa probabilmente per i livelli più elevati di testosterone. Inoltre le differenze osservate potrebbero essere dovute a meccanismi fisiologici che includono le funzioni sensitive e motorie dell'intestino. Differenze sensoriali sono state notate, per esempio la sensibilità al dolore misurata in donne sane, utilizzando lo stimolo della distensione con un palloncino, è più bassa che negli uomini.

È stato dimostrato che la sensibilità rettale non cambia durante il ciclo mestruale in donne sane mentre sembra variare nelle IBS, suggerendo che le pazienti con IBS possono rispondere diversamente alle fluttuazioni degli ormoni sessuali e che gli ormoni sessuali possono avere un ruolo nell'eziologia degli IBS.

Dati recenti suggeriscono che il SNC gioca un ruolo importante nella fisiopatologia dell'IBS. In particolare la serotonina, presente sia nel SNC che nell'intestino, potrebbe essere coinvolta nella fisiopatologia dell'IBS.

La sintesi di serotonina è maggiore nelle donne con IBS che nei controlli e questo potrebbe essere correlato ai processi di dolore viscerale patologico presenti nelle pazienti con IBS, ma anche alla più ampia prevalenza del disordine nel sesso femminile e alla differenza sessuale nell'efficacia del trattamento con antagonisti della serotonina (5HT₃). Infatti, antagonisti del recettore serotoninergico 5HT₃ e agonisti parziali del 5HT₄ sembrano diminuire i sintomi della IBS solamente nelle donne ma non negli uomini.

Situazioni che portano ad elevati livelli di cortisolo, se frequenti e prolungati portano ad una soppressione paradossa delle funzioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che si manifesta in diminuzione del cortisolo, abolizione del ritmo circadiano, e fallimento della risposta del cortisolo allo stress. In effetti è stato dimostrato che pazienti con IBS producono meno cortisolo del soggetto sano.

Ulcera duodenale cronica

Attacchi periodici di dolore epigastrico o sotto il margine costale destro, sostenuto da ulcerazione della mucosa del primo segmento duodenale.

Più comune nei giovani maschi.

L'ulcera duodenale ricorrente è associata ad altri fattori come genere maschile, dolore epigastrico ricorrente, un lungo intervallo dalla chirurgia iniziale, Helicobacter-pylori positivo.

I maschi sono più a rischio delle femmine.

Bibliografia

Tur E, Aviram G, Meidan M, Zeltser D, Brenner S Duodenal ulcer patients exhibit a greater skin response to histamine. J Eur Acad Dermatol Venereol. 1998;10:22-7.

Roma E, Panayiotou J, Kafritsa Y, Van-Vliet C, Gianoulia A, Constantopoulos A. Upper gastrointestinal disease, Helicobacter pylori and recurrent abdominal pain. Acta Paediatr. 1999; 88:598-601.

Abu Farsakh NA. Risk factors for duodenal ulcer disease. Saudi Med J. 2002;23:168-72.

Stipsi cronica

Dolore addominale sordo, ma anche acuto e molto severo. Non impedisce riposo notturno.

Più frequente nelle donne durante le mestruazioni, la gravidanza e la menopause. Aumenta con l'età.

La stipsi cronica è in stretto rapporto con la dieta.

Bibliografia

Lee OY, Mayer EA, Schmulson M, Chang L, Naliboff B. Gender-related differences in IBS symptoms. Am J Gastroenterol. 2001;96:2184-93.

Talley NJ, Zinsmeister AR, Van Dyke C, Melton LJ 3rd. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 1991;101:927-34.

Stewart WF, Liberman JN, Sandler RS, Woods MS, Stemhagen A, Chee E, Lipton RB, Farup CE. Epidemiology of constipation (EPOC) study in the United States: relation of clinical subtypes to sociodemographic features. Am J Gastroenterol. 1999;94:3530-40.

Studi di neuroimaging effettuati su controlli sani hanno mostrato, in risposta a stimolazione del retto, una attivazione della corteccia del cingolo, zona di modulazione del dolore; diversamente in pazienti con IBS lo stesso stimolo attiva la corteccia prefrontale sinistra, area coinvolta nell'ipervigilanza e attenzione. Questi dati suggeriscono che pazienti con IBS paradossalmente rispondono a stimoli viscerali attivando una regione del cervello che amplifica le emozioni spiacevoli in risposta al dolore invece di quelle che modulano la sua percezione.

Infine è stato ipotizzato che anche il locus ceruleus (LC) partecipa alla determinazione di differenze sessuali nella IBS. Questo è possibile dal momento che il LC è una regione cerebrale che integra le afferenze viscerali con l'attività del sistema nervoso autonomo ed è in grado di modificare l'attività gastrica e del colon, inoltre gioca un ruolo nell'inibizione endogena del dolore. L'ansia porta infatti a una inibizione dello svuotamento gastrico e all'aumento dell'input parasimpatico al colon discendente.

Bibliografia

Pfeifer J, Salanga VD, Agachan F, Weiss EG, Wexner SD. Variation in pudendal nerve terminal motor latency according to disease. *Dis Colon Rectum*. 1997;40:79-83.

Houghton LA. Sensory dysfunction and the irritable bowel syndrome. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1999;13:415-27.

Nakai A, Kumakura Y, Boivin M, Rosa P, Diksic M, D'Souza D, Kersey K. Sex differences of brain serotonin synthesis in patients with irritable bowel syndrome using alpha-[11C]methyl-L-tryptophan, positron emission tomography and statistical parametric mapping. *Can J Gastroenterol*. 2003;17:191-6.

Pancreatite cronica

I sintomi comprendono: dolore addominale, diarrea cronica, basso peso corporeo.

È descritta più frequentemente negli uomini probabilmente per il più alto consumo di alcool quale causa scatenante.

Bibliografia

Testoni PA. Why the incidence of post-ERCP pancreatitis varies considerably? Factors affecting the diagnosis and the incidence of this complication. *JOP*. 2002;3:195-201

Wehler M, Nichterlein R, Fischer B, Farnbacher M, Reulbach U, Hahn EG, Schneider T. Factors associated with health-related quality of life in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004 ;99:138-46.

Carcinoma epatico o del sistema biliare

Il dolore addominale è uno dei sintomi più comuni che si possono avere con il carcinoma della colecisti.

Le donne rappresentano circa il 75% con una età media intorno ai 65 anni.

Bibliografia

Chathadi KV, Elta GH. Motility and dysmotility of the biliary tract. *Semin Gastrointest Dis*. 2003 ;14:199-207.

Diehl AK. Symptoms of gallstone disease. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1992;6:635-57.

Shaffer E. Acaculous biliary pain: new concepts for an old entity. *Dig Liver Dis*. 2003;35I 3:S20-5.

Grobmyer SR, Lieberman MD, Daly JM. Gallbladder cancer in the twentieth century: single institution's experience. *World J Surg*. 2004;28:47-9.

Sindromi dolorose addominali da malattie sistemiche

Emicrania Addominale

Attacchi ricorrenti di dolore addominale e/o vomito che si verificano in associazione con emicrania tipica o al posto di una emicrania.

Prevale nel sesso maschile.

Età: soprattutto bambini tra 2 e 11 anni, negli adulti è rara ma non sconosciuta. Non si conosce la causa, si ipotizza un vasospasmo nei centri autonomi diencefalici.

Si verificano spesso come attacchi di stress, frustrazione o conflitti personali.

Si può avere:

- coesistenza di dolore addominale ed emicrania acuta
- somiglianza tra bambini con episodi di dolore addominale e bambini con emicrania rispetto a fattori sociali e demografici, precipitanti e risolventi e accompagnati da sintomi gastrointestinali, neurologici e vasomotori caratteristici
- efficacia della terapia per emicrania.

Bibliografia

Russell G, Abu-Arafeh I, Symon DN. Abdominal migraine: evidence for existence and treatment options. Paediatr Drugs. 2002;4:1-8.

Franzon RC, Lopes CF, Schmutzler KM, Morais MI, Guerreiro MM. Recurrent abdominal pain: when should an epileptic seizure be suspected? Arq Neuropsiquiatr. 2002;60:628-30.

Porfiria Acuta Intermittente

Attacchi di dolore addominale tipo colica insieme a ipertensione variabile e neuropatia periferica o psicosi.

Prevalenza sesso femminile.

Bibliografia

Schuurmans MM, Schneider-Yin X, Rufenacht UB, Schnyder C, Minder CE, Puy H, Deybach JC, Minder EI. Influence of age and gender on the clinical expression of acute intermittent porphyria based on molecular study of porphobilinogen deaminase gene among Swiss patients. Mol Med. 2001;7:535-42.

Disordini di vescica, utero, ovai e annessi

Dolore pelvico cronico (CPP) senza ovvia patologia

Dolore pelvico cronico o ricorrente che presenta apparentemente un'origine ginecologica ma per il quale non si riscontrano lesioni definite né cause.

Si è detto che il dolore è più strettamente associato allo stress e alla depressione nelle donne.

Il dolore cronico pelvico è stato spesso associato a situazioni psicologiche multiple compresa la depressione e la somatizzazione. In un recente studio si è voluto verificare questa ipotesi usando come controlli gruppi di uomini con dolore urogenitale e donne con mal di schiena. Si è cercato di stabilire se le donne con CPP erano più stressate, impedito o esibivano un modello di coping più attivato rispetto agli altri gruppi. I risultati hanno mostrato la mancanza di differenze tra i due sessi nella misura di dolore, nelle disabilità legate al dolore, nei sintomi della depressione. Piuttosto la severità e la localizzazione del dolore spiegava la maggiore variabilità nell'adattamento al dolore. Dal momento che i soggetti con mal di schiena riportavano livelli di catastrofizzazione più elevati di individui con dolore cronico pelvico/urogenitale, il modello descritto secondo il quale le donne con CPP sarebbero psicologicamente più deboli e difficili da trattare, sono inconsistenti.

Bibliografia

Heinberg LJ, Fisher BJ, Wesselmann U, Reed J, Haythornthwaite JA. Psychological factors in pelvic/urogenital pain: the influence of site of pain versus sex. Pain. 2004;108:88-94.

Moettus A, Sklar D, Tandberg D. The effect of physician gender on women's perceived pain and embarrassment during pelvic examination. Am J Emerg Med. 1999;17:635-7.

Taylor D. More than personal change: effective elements of symptom management. Nurse Pract Forum. 2000;11:79-86.

Grace VM. Mind/body dualism in medicine: the case of chronic pelvic pain without organic pathology: a critical review of the literature. Int J Health Serv. 1998;28:127-51.

Cistite interstiziale

Presenza di frequenza e urgenza nella minzione con perdite notturne e dolore che colpisce specialmente la regione sovrapubica.

Colpisce più le donne.

Questa condizione è molto spesso associata all'IBS e, dal momento che ci sono anche altre combinazioni di patologie, si può ipotizzare che questo dipenda dalla sovrapposizione delle vie nervose afferenti dal tratto urinario e gastrointestinale a livello spinale e sovraspinale. Un'altra associazione è stata fatta alla fibromialgia che assomiglia alla cistite interstiziale per l'iperalgia diffusa.

Bibliografia

Mayer EA, Naliboff B, Lee O, Munakata J, Chang L. Review article: gender-related differences in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:65-9.

McCormick NB, Vinson RK. Interstitial cystitis: how women cope. *Urol Nurs.* 1989;9:11-7.

Forrest JB, Vo Q. Observations on the presentation, diagnosis, and treatment of interstitial cystitis in men. *Urology.* 2001;57:26-9.

Sindromi locali della gamba o del piede: dolore di origine neurologica

Neuropatia del nervo femorocutaneo laterale

Ipoestesia e disestesia del territorio di distribuzione del nervo femorocutaneo laterale.

Più frequente nei maschi.

Associata ad obesità, oppure gravidanza o trauma della regione inguinale.

Bibliografia

Busis NA. Femoral and obturator neuropathies. *Neurol Clin.* 1999;17:633-53.

Sindrome del piriforme

Dolore alla natica e alla faccia posteriore della coscia, dovuto a lesione miofasciale dello stesso muscolo piriforme o ad altre cause.

Sei volte più frequente nelle femmine.

Il dolore è aggravato dalla posizione seduta o dall'attività.

Può essere dovuto a:

- dolore miofasciale riferito provocato dai punti trigger del piriforme
- intrappolamento nel grande forame ischiatico di nervi e vasi
- disfunzione dell'articolazione sacroiliaca.

Bibliografia

Barton PM. Piriformis syndrome: a rational approach to management. *Pain.* 1991;47:345-52.

Atrofia muscolare peronea (Malattia di Charcot-Marie-Tooth)

Dolore alle gambe e ai piedi, solitamente continuo, associato ad atrofia peronea.

Sei volte più frequente nelle donne.

Il dolore insorge in associazione con atrofia muscolare peronea.

Bibliografia

Thomas PK. Overview of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Ann N Y Acad Sci. 1999;883:1-5.

Mendell JR. Charcot-Marie-Tooth neuropathies and related disorders. Semin Neurol. 1998;18:41-7.

Sindromi dolorose spinali o radicolari lombari

Mal di schiena

È la maggiore causa di disabilità. È presente in tutte le popolazioni; interferisce con la qualità della vita e il lavoro ed è la causa più frequente per richiedere una visita medica.

Pochi casi di questa patologia sono dovuti a causa specifica, la maggior parte dei casi sono non-specifici e quindi l'incidenza nei due sessi dipenderà dal tipo di patologia primitiva. La forma acuta è generalmente autolimitante e dura più o meno 3 mesi indipendentemente dal trattamento.

Problemi spinali, anche se presenti raramente, sono la causa del dolore; quindi la chirurgia non è utile. Una minoranza di casi è dovuta a cause fisiche come traumi al dorso e osteoporosi che possono determinare l'inizio della sintomatologia.

Infine anche infezioni vertebrali e tumori o le loro metastasi possono essere la causa.

Comunque le cause specifiche sono determinate in meno del 20%.

Questo tipo di paziente spesso consulta il medico ed impiega non solo farmaci ma anche sistemi alternativi.

I fattori psicologici sono importanti in questo tipo di pazienti con dolore cronico.

Per esempio l'insoddisfazione nel lavoro sembra essere un fattore importante.

Questo dolore può essere parte di un dolore cronico più ampio.

È stato dimostrato che l'affaticamento dei muscoli del dorso incide in maniera rilevante. La fisiologia muscolare ha dimostrato una resistenza maggiore nelle donne.

Questo potrebbe essere spiegato con la maggior capacità delle donne di usare la fosforilazione ossidativa per produrre l'ATP.

Bibliografia

Lariviere C, Arsenault AB, Gravel D, Gagnon D, Loisel P. Surface electromyography assessment of back muscle intrinsic properties. J Electromyogr Kinesiol. 2003;13:305-18.

Goubert L, Crombez G, De Bourdeaudhuij I. Low back pain, disability and back pain myths in a community sample: prevalence and interrelationships. Eur J Pain. 2004;8:385-94.

Dolore spinale diffuso o generalizzato

Spondilite anchilosante

Mal di schiena e rigidità ad insorgenza graduale dovuti a modificazione infiammatoria cronica di origine sconosciuta.

Nove volte più frequente nei maschi che nelle femmine.

Picco di insorgenza nella 3-4 decade di vita.

Il coinvolgimento delle articolazioni delle mani è più frequente nelle donne. L'uveite acuta anteriore è il coinvolgimento extra-articolare più comune osservato in questi pazienti, soprattutto nei maschi.

Bibliografia

Hultgren S, Broman JE, Gudbjornsson B, Hetta J, Lindqvist U. Sleep disturbances in outpatients with ankylosing spondylitis a questionnaire study with gender implications. Scand J Rheumatol. 2000;29:365-9.

Barlow JH, Macey SJ, Struthers GR. Gender, depression, and ankylosing spondylitis. Arthritis Care Res. 1993;6:45-51.

Lee JH, Jun JB, Jung S, Bae SC, Yoo DH, Kim TY, Kim SY, Kim TH. Higher prevalence of peripheral arthritis among ankylosing spondylitis patients. J Korean Med Sci. 2002;17:669-73.

Conclusioni

Per la prima volta è disponibile un elenco completo di tutte le sindromi dolorose per le quali siano state osservate differenze tra i sessi, e per le quali sia stato valutato il ruolo del genere nell'incidenza, nella sintomatologia e nel trattamento.

La ricerca ha consentito di stilare una "mappa" relativa a tutte le sindromi dolorose che colpiscono in misura maggiore il sesso femminile, e la diversa risposta ai farmaci, sottolineando anche le cause fisiologiche, endocrinologiche e cognitive alla base di queste differenze.

Oltre a rappresentare uno strumento innovativo che può essere utilmente impiegato nella pratica clinica, lo studio apre scenari preoccupanti sulla scarsità di informazioni in materia di differenze di genere nelle sindromi dolorose croniche. Ed evidenzia come i modelli alla base delle terapie analgesiche siano inficiati dall'assenza di una variabile fondamentale.

Dallo studio emerge infatti come il valore medio della percentuale di ricerche che hanno considerato la variabile di genere si aggiri intorno allo 0,6%, dato che denuncia la scarsa attenzione riservata alle questioni di genere nella scienza medica.

* Riferimenti bibliografici:

International Association for the Study of Pain, IASP Press, Classification of Chronic Pain, II Edition, Editors Harold Merskey and Nikolai Bogduk, 1994, 240 pp, ISBN 0-931092-05-1

Glossario

Le patologie più frequenti nel sesso femminile

Sindrome del tunnel carpale. Disturbo dovuto a intrappolamento del nervo mediano nel tunnel carpale del polso.

Fibromialgia. Condizione caratterizzata da dolore muscoloscheletrico diffuso, accompagnato da fatica e dolorabilità alla palpazione.

Artrite reumatoide. Malattia infiammatoria che colpisce tutte le articolazioni, i muscoli, i legamenti e i tendini.

Osteoartrosi. Malattia degenerativa molto comune, caratterizzata da aumentata fragilità delle ossa nell'anziano.

Lupus eritematoso. Sindrome generalizzata con dolore diffuso soprattutto alla pelle e articolazioni.

Nevralgia del trigemino. Dolore improvviso di breve durata, molto intenso distribuito sulle branche del nervo trigemino.

Cefalea tensiva cronica. Cefalea caratterizzata da dolore continuo, di intensità lieve o media, localizzato in genere nella regione occipitale.

Emicrania continua. Dolore sordo unilaterale pulsante, associato a nausea, vomito, fotofobia e fonofobia.

Patologia temporomandibolare. Dolore intermittente, unilaterale in prossimità dell'articolazione temporomandibolare, accentuato dal movimento e dalla masticazione.

Glossodinia. Dolore bruciante alla lingua e alla mucosa orale.

Carotidodinia. Dolore continuo e pulsante a livello della carotide, l'arteria del collo, con possibili estensioni all'occhio e all'orecchio.

Cefalea post puntura dura. Dolore alla testa continuo o pulsante, associato a nausea, vomito e disturbi visivi, dopo una puntura lombare.

Osteoartrosi delle mani. Lesione degenerativa alle articolazioni delle falangi delle mani.

Malattia di Raynaud. Turba circolatoria associata a vasocostrizione delle arterie e localizzata alle estremità (mani, piedi, naso, orecchie). Si manifesta con crisi dalla durata di qualche minuto.

Sclerodermia. Comporta vasospasmo intermittente, spesso accompagnato da dolore e rigidità delle articolazioni.

Angina pectoris. Sindrome dovuta alla mancanza di ossigeno al miocardio, acuta e di breve durata.

Sindrome dello scivolamento costale. Dolore cronico al margine costale. Può presentarsi in forma di dolenzia costante o come dolore acuto simile a pugnalata.

Sindrome della dodicesima costa. Dolore cronico ai lombi, che può irradiarsi all'inguine.

Patologia della colecisti. Colica severa, associata al transito del calcolo nel dotto colecistico.

Carcinoma epatico. Neoplasia maligna al fegato. Il dolore addominale è uno dei sintomi più comuni.

Stipsi cronica. Costipazione, comporta dolore addominale.

Sindrome colon irritabile. Sindrome caratterizzata da anomalie nelle funzioni intestinali. È caratterizzata da dolore addominale, costipazione, diarrea.

Cistite interstiziale. Infiammazione della vescica urinaria.

Sindrome del piriforme. Dolore alla natica e alla faccia posteriore della coscia, che può essere dovuto a lesione del muscolo piriforme o ad altre cause.

Malattia di Charcot-Marie-Tooth. Malattia ereditaria, che si manifesta con atrofia muscolare progressiva. Interessa i muscoli dei piedi, ma il dolore si estende a tutta la gamba.

Glossario

Le patologie più frequenti nel sesso maschile

Sindrome Guillain-Barré. Dolore profondo da neuropatia demielinizzante acuta.

Sindrome SUNCT. (Shortlasting unilateral neuralgic form pain with conjunctival injection and tearing). Dolore nevralgico di breve durata, unilaterale, che si accompagna a congestione congiuntivale, lacrimazione, rinorrea e sudorazione fredda.

Sindrome Raeder. Dolore fisso continuo nell'area oculare o perioculare. È coinvolto il nervo trigemino.

Cefalea a grappolo. Dolore unilaterale di breve durata estremamente lancinante.

Cefalea post traumatica. Dolore continuo alla testa, associato con alterazioni della personalità.

Sindrome del solco polmonare superiore. Dolore ingravescente a livello della spalla, connesso all'estensione di un tumore all'apice del polmone.

Eritromelalgia. Rara sindrome ereditaria, che si manifesta con arrossamento, sudorazione e ipertermia cutanea, associati a dolore urente.

Tromboangioite obliterante. Infiammazione della parete di vene e arterie.

Infarto. Insufficiente irrorazione sanguigna, che interessa principalmente organi come il cuore, il rene, il cervello. Il sintomo più comune dell'infarto al miocardio è il dolore toracico.

Spondilite anchilosante. Mal di schiena dovuto ad un'artropatia infiammatoria che interessa le articolazioni sacro-iliache.

Neuropatia del femorocutaneo laterale. Dolore di origine neurologica localizzato alla gamba, con riduzione della sensibilità.

Roma Novembre 2005