



THERAPEUTICS

M. Passafaro

RIASSUNTO

La **Sindrome dolorosa pelvica (CPP)**, una delle più diffuse **Sindromi algiche** che affliggono il genere femminile, presenta **algie costanti o intermittenti, cicliche od occasionali**, in sede pelvica, per un periodo di almeno 6 mesi.

Si stima che circa il **25-30%** delle pazienti soffra di tale disturbo, **cronico o ricorrente**.

Risulta ormai condivisa la stretta **correlazione** tra vari livelli di **Low Grade Chronic Inflammation** e il manifestarsi del dolore pelvico, **cronico o ricorrente, dell'Endometriosi, e delle disfunzioni della fertilità**.

Prove cliniche e sperimentali hanno recentemente dimostrato il ruolo centrale nello sviluppo della sintomatologia, **infiammazione anche neurogena**, che porta a **sensibilizzazione sensitiva sia periferica sia centrale**.

La **RM Spettroscopia** ha dimostrato, nelle pazienti **CPP sintomatiche**, alterazioni nelle aree grigie a livello del **Talamo e dell'Insula**, unitamente ad un' **aumentata attività** in queste sedi dei **neurotrasmettitori eccitatori**. Perifericamente viene stimolata, sotto lo stimolo dei mediatori **pro-infiammatori** e a livello locale, una **neo-neurogenesi**.

- Nel **2021** è stata presentata una casistica comprendente **24 pazienti CCP** trattate con farmaci **low dose** (**Guna-Melatonin, Guna-beta Endorfin, Guna-Progesteron, Guna Interleukin 10 e Guna-Anti IL 1**) con un **miglioramento statisticamente significativo** ($p = 0.05-0.01$) dei parametri considerati (**VAS e PCR**).

Le recenti evidenze di un **importante coinvolgimento del Sistema Nervoso Periferico e Centrale** hanno suggerito l'impiego di **MD-Neural** in aggiunta ai medicinali **low dose** già utilizzati.

MD-Neural è un dispositivo medico mirato alla soppressione del dolore neuropatico in diverse sedi attraverso un effetto sulla componente **collagenica del perinevrio**. Oltre al collagene, **MD-Neural** contiene anche **Citrullus colocynthis low dose**, ancillare efficace nel trattamento del dolore neuropatico.

Abbiamo pertanto proposto alle **6 pazienti** che, nel precedente **trial (2021)**, avevano riportato lo **score individuale peggiore** (valori medi **VAS** compresi tra **6 e 7, PCR 0.30 mg/dl**), una ripetizione del ciclo di terapia aggiungendo la somministrazione sottocutanea di **1 flaconcino di MD-Neural/settimana x 10 settimane consecutive** in sede addominale, circa **2 cm sotto l'ombelico**. La rivalutazione dopo **10 settimane** ha portato ad un **significativo abbassamento medio** dei parametri osservati (**VAS = 3.8; PCR = 0.15 mg/dl**), con **significatività statistica** ($p \leq 0.05$) rispetto ai precedenti valori.

PAROLE CHIAVE DOLORE PELVICO CRONICO, INFIAMMAZIONE CRONICA DI BASSO GRADO, ADENOMIOSI, ENDOMETRIOSI, NEUROINFIAMMAZIONE, MD-NEURAL

SUMMARY: Chronic Pelvic Pain (CPP) presents constant or intermittent, cyclic or occasional pelvic-site pain for a period of at least 6 months and is one of the most common algic syndromes afflicting the female gender.

It is estimated it concerns about **25-30%** of patients suffering from this disorder, whether chronic or recurrent.

It now turns out to be accepted that there is a close correlation between various levels of **Low-Grade Chronic Inflammation** and the occurrence of pelvic pain, **chronic or recurrent, Endometriosis, and fertility dysfunction**.

Clinical and experimental evidence has demonstrated the central role in the development

PRM NEL DOLORE PELVICO CRONICO. MD-NEURAL: UN ULTERIORE STRUMENTO TERAPEUTICO - RAZIONALE E CONSIDERAZIONI DA UNA CASISTICA PERSONALE

PRM IN CHRONIC PELVIC PAIN.

MD-NEURAL: AN ADDITIONAL THERAPEUTIC TOOL.

- RATIONALE AND CONSIDERATIONS FROM CASE REPORTS

INTRODUZIONE

La **Sindrome dolorosa pelvica (CPP, Chronic Pelvic Pain)** è una delle più diffuse **Sindromi algiche** che affliggono il genere femminile; è la **Sindrome** più

eterogenea per **eziologia e sintomi** e, conseguentemente, di **risoluzione più complessa**.

- Per **Dolore pelvico ricorrente e cronico** si definisce la presenza di **algie inter-**

of symptomatology, **inflammation (also neurogenic)**, leading to both **peripheral and central sensory sensitization**.

MRS has demonstrated, in symptomatic patients for **CPP**, alterations in the grey areas at the level of the **Thalamus and Insula**, together with **increased activity** in these sites of **excitatory neurotransmitters**. Peripherally, **neoneurogenesis** is stimulated under the stimulus of **pro-inflammatory mediators** and locally.

- A case report including **24 CCP patients** treated with **low dose medicines** (**Guna-Melatonin, Guna-beta Endorfin, Guna-Progesteron, Guna Interleukin 10 and Guna-Anti IL 1**) was presented in **2021** with **statistically significant** ($p = 0.05-0.01$) improvement in observed parameters (**VAS and PCR**).

Recent evidence of significant **Peripheral and Central Nervous System involvement** suggest the use of **MD-Neural** in addition to the **low dose medicines** already prescribed.

MD-Neural is a medical device aimed at suppressing

neuropathic pain at different sites through an effect on the **collagen component of the perineurium**.

In addition to **collagen**, it contains **low dose Citrullus colocynthis**, an effective principle in the treatment of **neuropathic pain**.

We therefore proposed to **6 patients** who, in the previous trial had reported the **worst individual score** (mean **VAS** between **6 and 7**, mean **PCR 0.30 mg/dl**), a repeat course of therapy by adding **subcutaneous administration of 1 vial MD-Neural/week x 10 consecutive weeks** at the abdominal site, about **2 cm below the navel**.

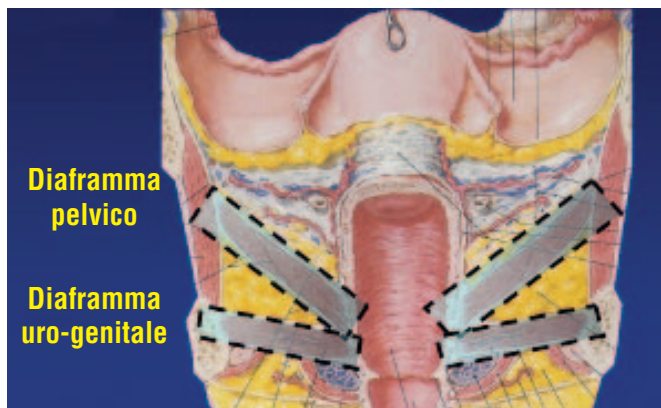
Re-evaluation after **10 weeks** resulted in a **significant mean lowering** of the observed parameters (**VAS = 3.8; PCR = 0.15 mg/dl**), with **statistical significance** ($p \leq 0.05$) compared to the previous values.

KEY WORDS: CHRONIC PELVIC PAIN, CHRONIC LOW-GRADE INFLAMMATION, ADENOMYOSIS, ENDOMETRIOSIS, NEUROINFLAMMATION, MD-NEURAL

FIG. 1

La matrice nella regione pelvica.

– L'abbondante connettivo lasso è la sede principale del *cross-talk* tra le componenti neuroendocrine, vascolari e immunitarie.



mittenti o costanti, cicliche o acicliche, in sede pelvica, per un periodo di almeno 6 mesi.

Il dolore pelvico è uno dei problemi più frequenti nella pratica ginecologica; si stima in circa il **30%** la percentuale delle pazienti che consultano il medico, di famiglia o specialista, lamentando questo sintomo come principale disturbo, con carattere di ricorrenza o di cronicità (Demir et Al., 2009).

– Ad accezione dei casi in cui è possibile identificare la presenza di lesioni (Adenomioidi, Endometrioidi, Fibromatoidi uterina, generalmente in età più avanzata, anche se i casi in età giovanile non sono rari), non è sempre possibile giungere alla definizione di una eziologia definita; le terapie risultano talora empiriche e poco efficaci.

Inoltre, il variabile coinvolgimento psico-emotivo individuale e le differenti modalità di reazione al sintomo rendono spesso difficile un giudizio preciso sulla

qualità e intensità del dolore riferito.

– I quadri disfunzionali si manifestano soprattutto a livello della matrice extracellulare, molto abbondante in questo Distretto anatomico.

La matrice, prevalentemente costituita da Tessuto connettivo lasso, è la sede di processi di *cross-talk* biochimici, neuroendocrini e immunitari (FIG. 1).

Sono stati pubblicati numerosi studi che dimostrano la stretta correlazione di questo gruppo di patologie, molto interconnesse tra loro, con la disregolazione di più Sistemi: Endocrino, Immunitario, Vascolare e Nervoso.

È ormai concordemente acquisito che il Dolore Pelvico Cronico sia un aspetto della *Low Grade Chronic Inflammation*, con coinvolgimento Psico-Neuro-Endocrino-Immunitario (Milani, 2000; Kondera, 2005; Agic et Al., 2006; Akoum, 2008; Demir et Al., 2009; Horca et Al., 2011).

– La componente psichica è estremamente importante anche se non facilmente quantizzabile, se non in un quadro di profonda empatia medico-paziente.

DISMENORREA E DOLORE PELVICO CRONICO (CPP)

I sintomi di Dismenorrea riducono significativamente la qualità della vita e rappresentano un importante problema di salute e sociale.

Nonostante i numerosi studi, il meccanismo patogenetico della Dismenorrea non è ancora completamente compreso.

– Ad oggi molti studi hanno individuato la causa nelle complesse relazioni tra i Sistemi Neuro-Endocrino, Vascolare e Immunitario (Grundy et Al., 2019; Barcikowska et Al., 2020; Madden et Al., 2020), connessione peraltro già nota da tempo e ben evidenziata nell'ambito della Medicina Fisiologica di Regolazione (Milani, 2000).

La Dismenorrea primaria è caratterizzata da dolore derivante da eccessiva contrazione uterina, senza lesioni pelviche.

La Dismenorrea secondaria è causata dalla presenza di lesioni: Adenomioidi (presenza più o meno cospicua di formazioni di derivazione endometriale nel miometrio), Infiammazione pelvica cronica, Endometrioidi, più frequentemente Fibromatoidi uterina (FIG. 2).

– La stessa Dismenorrea senza lesioni presenta, in particolare se ricorrente, alterazioni di funzione non ancora manifestatesi come lesioni anatomo-patologiche.

È stato ampiamente dimostrato un incremento delle citochine pro-infiammatorie (Milani, 2000; Agic et Al., 2006; Akoum, 2008; Horca et Al., 2011; Barcikowska et Al., 2020; Machairiotis et Al., 2020).

Le mestruazioni stesse sono un evento infiammatorio: l'inizio delle mestruazioni è associato alla diminuzione del

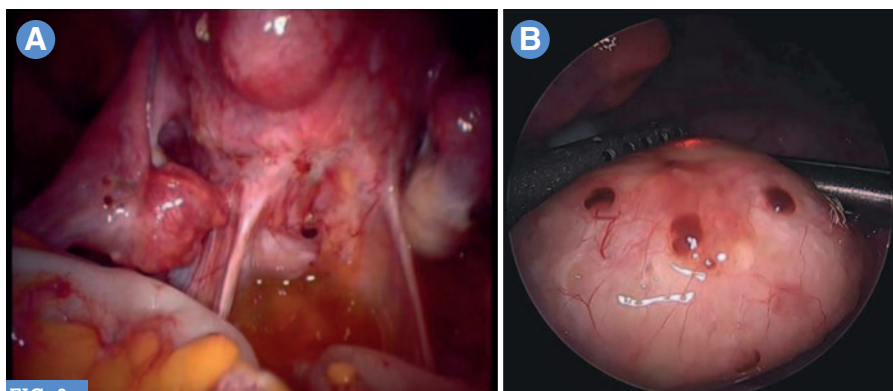


FIG. 2

A) Fibroma uterino sottosieroso e significativa reazione infiammatoria in sede pelvica.
B) Focolai endometrioidi sulla sierosa peritoneale.

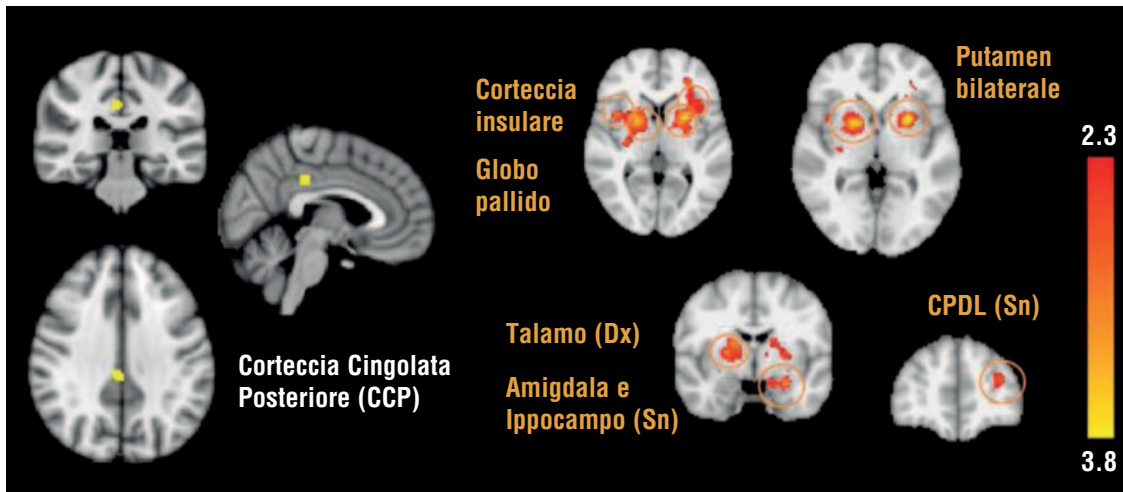


FIG. 3

Spettroscopia protonica di risonanza magnetica (H-MRS) encefalica; aumento dell'attività dei neurotrasmettitori eccitatori a livello dell'Insula.

– fonte tradotta da: Martucci K.T. et Al., 2015. Per gentile concessione.

livello degli ormoni steroidei, del progesterone e dell'estradiolo. Una caduta eccessiva dei tassi progestinici o un malfunzionamento dei recettori progestinici provoca il rilascio di fosfatasi acida e di enzimi litici che portano alla liberazione di prostaglandine e di leucotrieni (Barcikowska et Al., 2020).

Le citochine pro-infiammatorie TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8 stimolano la sintesi e il rilascio di prostaglandine, causa scatenante il dolore nella Dismenorrea primaria. Le concentrazioni plasmatiche di IL-6 e di TNF- α sono risultate più elevate nelle donne sintomatiche rispetto alle donne senza disturbi mestruali (Milani, 2000; Kannan et Al., 2019).

Inoltre, le pazienti sintomatiche per Dismenorrea o CPP presentano concentrazioni di vasopressina e di metaboliti delle prostaglandine significativamente più alte, correlabili a sintomi come **dolore acuto, vomito e nausea** (Leimert et Al., 2019).

– Sia la sola sintomatologia algica, sia la progressione verso forme con espressione di lesioni, originano – quindi – dalla presenza di un “terreno” in cui le componenti pro-infiammatorie tendono a prevalere.

Le gonadotropine e gli steroidi gonadici hanno un impatto sul Sistema Immunitario, così come le alterazioni della funzione immunitaria possono indurre modificazioni funzionali dell'asse HPG (Barabas et Al., 2020).

– L'Endometriosi stessa, pur essendo il risultato di una multifattorialità (predispensione genetica, disfunzione della pulsatilità neuro-endocrina, espressione di recettori progestinici alterati), trova un impulso determinante nell'insufficiente modulazione dei linfociti Th1-Th2.

L'Endometriosi, condizione cronica e debilitante colpisce circa il **10%** delle donne: è caratterizzata da infertilità e da CCP.

– Molti studi ne focalizzano l'eziologia sulle mestruazioni retrograde e sulla formazione e lo sviluppo di lesioni; tuttavia, le mestruazioni retrograde si verificano naturalmente nel 90% delle donne, ma solo il 10% sviluppa Endometriosi (Madden et Al., 2020).

I dati evidenziano come la prevalenza delle mestruazioni retrograde non sia diversa nelle donne con o senza Endometriosi, suggerendo una eziologia più complessa (Dorien et Al., 2017).

INFIAMMAZIONE NEUROGENA

Procediamo nella ricerca di una eziologia più complessa, consapevoli che l'unicità ha la “complessità” della PNEI.

– Recenti dati clinici e sperimentali indicano un cofattore determinante della infiammazione neurogena, fino a considerarlo uno dei sostegni principali della sintomatologia dolorosa, e comune a

tutte le forme di Dolore pelvico ricorrente o cronicizzato (Madden et Al., 2020).

L'aumentata espressione dei mediatori dell'infiammazione costituisce un supporto determinante per l'**angiogenesi** e soprattutto per la **neurogenesi**, stimolo principale per la sensibilizzazione nervosa periferica e centrale (Brierley et Al., 2014; Laux-Biehlmann et Al., 2015; Grundy et Al., 2019; Machairiotis et Al., 2020).

La CPP, in tutte le sue differenti espressioni e cause, è sicuramente supportata da anomalie a livello ipotalamo-ipofisario (alterata pulsatilità nel rilascio di GnRH, iperincrizione di vasopressina), unitamente a deficit della funzionalità progestinica, ma il coinvolgimento del SN Centrale e Periferico risulta sempre più significativo.

L'impiego di tecniche di *neuroimaging* (RMN) ha permesso di identificare variazioni strutturali e funzionali nelle aree encefaliche di pazienti con CPP, con o senza Endometriosi.

– È stata riscontrata una diminuzione del volume di sostanza grigia nelle aree correlate all'elaborazione del dolore, e in particolare a livello del Talamo e dell'Insula; aspetto non evidenziato nelle donne asintomatiche (Madden et Al., 2020).

Inoltre, la Spettroscopia protonica di risonanza magnetica (H-MRS) ha evidenziato nelle donne con Endometriosi una

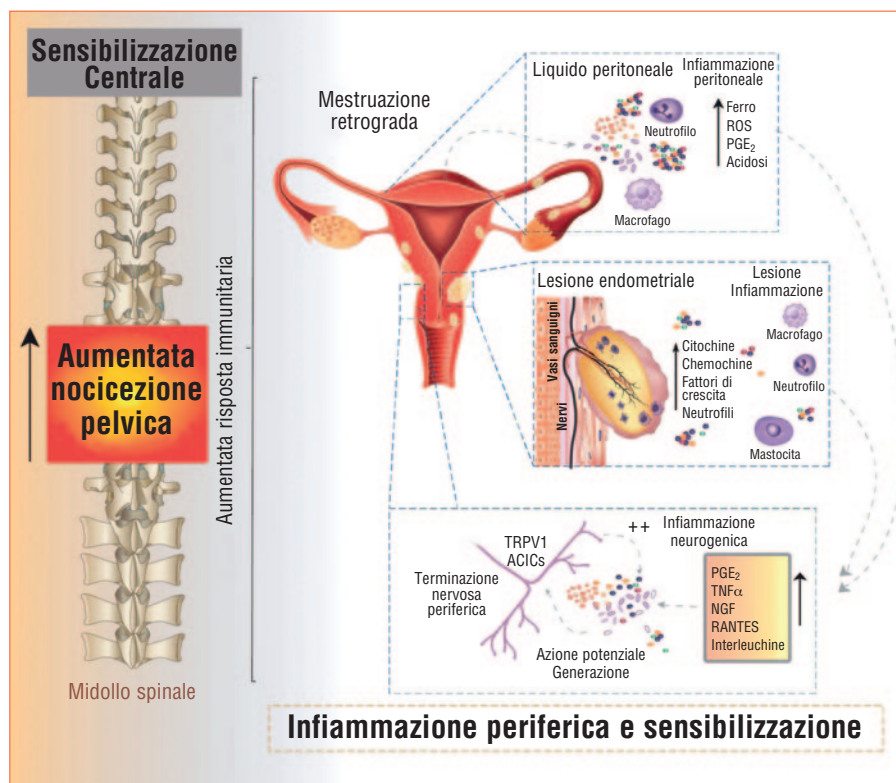


FIG. 4
Sviluppo di neo-neurogenesi a livello pelvico sotto lo stimolo dei fattori pro-infiammatori e ossidanti, con conseguente sensibilizzazione periferica e centrale allo stimolo algico.
 – fonte tradotta da: Madden J. et Al., 2020. Per gentile concessione.

maggior attività dei neurotrasmettitori eccitatori nell'Insula anteriore rispetto alle donne sane (Martucci et Al., 2015) (FIG. 3).

L'infiammazione neurogena si manifesta anche a livello periferico (ammesso che il paradigma PNEI possa accettare la distinzione puramente scolastica tra "centro" e "periferia"). In sede pelvica, sotto lo stimolo dei mediatori pro-infiammatori, si sviluppa una neo-angiogenesi e, soprattutto, una neo-neurogenesi (FIG. 4).

– Le pazienti CPP presentano in percentuale significativa comorbilità con altre Sindromi, quali Intestino irritabile e Vescica iperattiva: è verosimile che le vie nervose comuni che innervano il colon, la vescica e gli organi dell'Apparato riproduttivo contribuiscano alla manifestazione di sintomi disfunzionali a carico di organi contigui mediante la sensibilizzazione delle terminazioni nervose confluenti, sempre causata dall'estendersi della neuroinfiammazione (FIG. 5).

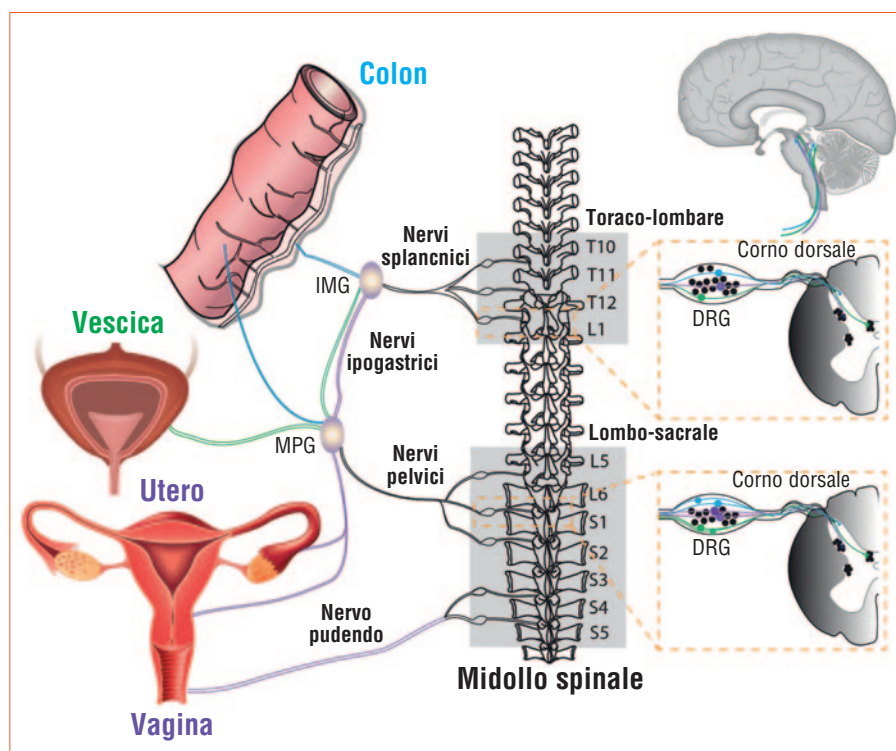


FIG. 5
Comorbilità a carico di funzioni di organi contigui: verosimile estensione della neuroinfiammazione attraverso le terminazioni nervose confluenti.
 – fonte tradotta da: Madden J. et Al., 2020. Per gentile concessione.

ESPERIENZE CLINICHE LOW DOSE

Abbiamo già illustrato attraverso *review* e casistiche (Passafaro, 2017) il razionale e i risultati di un approccio terapeutico basato sui principi della BrSM e della PRM: impatto comprensibilmente positivo considerando – alla radice della Sindrome – la disregolazione di più Sistemi differenziati (Endocrino, Immunitario, Vascolare e Nervoso), ma strettamente embricati nella PNEI.

– Nel corso di una Tavola Rotonda *online* "Il Dolore Pelvico. Esperienze cliniche e casistica con terapie secondo la BrSM e la Low Dose Medicine", aprile 2021 avevamo presentato una casistica comprendente **24 pazienti CPP** trattate con medicinali *low dose*.

I dati anamnestici delle pazienti sono riassunti in **TAB. 1**.

- La terapia proposta comprendeva **Guna-Melatonin, Guna-beta Endorfin, Gu-**

na-Progesteron, Guna-Interleukin 10 e Guna-Anti IL 1 (TAB. 2).

– La Melatonina svolge un ruolo cruciale nella funzione riproduttiva femminile (Shi *et Al.*, 2013) regolando, a livello dell'Eminenza mediana dell'Ipotalamo la liberazione di GnRH nel circolo portale ipofisario (Diaz-Lopez *et Al.*, 2005); è inoltre un importante fattore analgesico, antiossidante e antinfiammatorio nella CPP associata o non all'Endometriosi (Schwertner *et Al.*, 2013).

L'importanza della Melatonina è riconosciuta nell'ambito delle terapie convenzionali, tanto da prospettarne l'impiego anche in supporto a cicli di fecondazione assistita (Erylmaz *et Al.*, 2011).

– La Beta Endorfina *low dose* possiede un'azione sovrapponibile alla Kisspeptina prodotta a livello diencefalico dai neuroni KNDy, principali regolatori del rilascio pulsatile di GnRH.

L'importanza di questa famiglia di neuro-peptidi è diventata progressivamente maggiore alla luce delle ricerche e dei dati pubblicati, che si arricchiscono con andamento esponenziale (Bhattacharya, 2015).

La Kisspeptina è uno dei principali modulatori della increzione di gonadotropine: attraverso questo ruolo chiave determina l'inizio della pubertà, la regolazione del *feed-back* mediato dagli steroidi sessuali e il controllo della fertilità.

– L'associazione farmacologica di Melatonina e Beta Endorfina *low dose* può svolgere un ruolo sovrapponibile allo stimolo GnRH agonista.

Non è necessario dilungarci sul razionale di impiego di Progesterone, di IL-10 e di Anti IL-1 *low dose*: il primo è in grado di riparare il deficit di attività progestinica, le altre di antagonizzare l'ambiente pro-infiammatorio da sbilanciamento verso il braccio Th1.

– È doveroso ricordare l'importante lavoro sperimentale sulle cellule di Endometrioma umano *in vitro* e trattate con Guna Progesteron e Guna-Interleukin 10 effet-

Casistica 2021

24 Pz - età media 32.6 anni (S.D. ± 4.6)

Sintomatologia: Dolore pelvico ricorrente

Durata media del ciclo (media ultimi 12 mesi)

26.85 giorni (S.D. ± 3.31)

Assunzione di estrogeni-progestinici orali (EP)

in 16 Pz sospesa nei 18 mesi precedenti;
in 4 Pz interrotta da oltre 18 mesi; in 4 Pz ancora in corso

Anamnesi ostetrica

19 Pz nulligravide;
5 Pz con 1 gravidanza pregressa (4 parti; 1 aborto spontaneo)

TAB. 1

Casistica presentata nel 2021: dati anamnestici delle 24 Pz.

– Tavola Rotonda "Il Dolore Pelvico. Esperienze cliniche e casistica con terapie secondo la BrSM e la *Low Dose Medicine*" - Aprile 2021.

tuato presso la Clinica Ginecologica dell'Ospedale Agostino Gemelli - Roma (Mancini, 2018).

Questo studio ha dimostrato l'efficacia di Progesterone e di IL-10 *low dose* (4 CH) SKA nella modulazione dell'espressione dei fattori pro-infiammatori su cellule epiteliali e stromali di Endometrioma umano.

CASISTICA 2021

– TERAPIA E RISULTATI

Il protocollo terapeutico proposto è esposto in TAB. 2.

La valutazione dei risultati si era basata sulla sensazione soggettiva del sintomo dolore espressa su scala VAS dopo 2, 4 e 6 mesi di terapia e sul dosaggio della PCR prima e a fine terapia, al 6° mese (in fase tardo-luteale, 24°-26° giorno).

La PCR tende ad aumentare nel periodo mestruale diminuendo in fase follicolare fino a un valore minimo nel periodo ovulatorio; in seguito aumenta progressivamente durante la fase luteinica (Gaskins *et Al.*, 2012).

Uno studio condotto su pazienti sintomatiche per Dismenorrea e CPP ha rilevato valori di PCR correlati positivamente

Regolazione neuro-endocrina

- Guna-Melatonin - 20 gtt/sera
- Guna-beta Endorfin - 20 gtt x 2 vv/die (azione dinorfinica sovrapponibile a quella della Kisspeptina)
- Guna-Progesteron - 20 gtt/mattino

Down-regulation delle citochine pro-infiammatorie

- Guna Interleukin 10 - 20 gtt x 2 vv/die x 4- 6 mesi
- Guna-Anti IL 1 (in acuto)

TAB. 2

Terapia *low dose* del Dolore Pelvico Cronico (casistica 2021).

TAB. 3

Casistica 2021, 24 Pz.

– Valori medi VAS e PCR pre- e fine terapia.

CASISTICA 2021 - 24 Pz					
VAS pre-terapia media	VAS 1° controllo (2 mesi) media	VAS 2° controllo (4 mesi) media	VAS fine terapia (6 mesi) media	PCR pre-terapia media	PCR fine terapia (6 mesi) media
8.00	6.16	4.33	4.00	0.35 mg/dl	0.17 mg/dl

mente alla gravità dei sintomi dolore e deflessione del tono dell'umore (Puder et Al., 2006).

– I parametri osservati, VAS del dolore e PCR, si erano dimezzati (VAS da 8 a 4, PCR da 0.35 a 0.17 mg/dl), con una variazione statisticamente significativa (*p* compresa tra 0.05 e 0.01) (TAB. 3).

MD-NEURAL. UN ULTERIORE STRUMENTO TERAPEUTICO

Le recenti evidenze di un importante coinvolgimento del Sistema Nervoso, locale e sistemico, sia nell'espressione della sintomatologia dolorosa, sia nella patogenesi della CPP, hanno suggerito l'impiego di un ulteriore strumento te-

rapeutico – MD-Neural – in aggiunta ai medicinali *low dose* già utilizzati (Guna-Melatonin, Guna-beta Endorfin, Guna-Progesteron, Guna-Interleukin 10 e Guna-Anti IL 1).

– MD-Neural è costituito da collagene di tipo 1 di origine suina in associazione con lo specifico ancillare Citrullus colocynthis.

MD-Neural è un dispositivo medico mirato alla soppressione del dolore neuropatico in diverse sedi, prevalentemente per una azione sulla componente collagena del *perinevrio*: non è escluso peraltro un effetto *decontratturante* sulle strutture muscolari (Milani, 2015).

È acquisito il ruolo svolto dalla componente neuroinfiammatoria nella manifestazione del Dolore Pelvico Cronico; il Collagene agisce, quindi, nella protezione delle terminazioni nervose abbondantemente distribuite in sede pelvica dove sono contigue le strutture connettivali come la sensibilissima sierosa peritoneale e le strutture muscolari lisce come quelle dei visceri pelvici, vescica, utero e intestino.

MD-Neural, oltre a Collagene, contiene l'ancillare Citrullus colocynthis, essenza erbacea a fusti rampicanti appartenente alla Fam. Cucurbitaceae; cresce spontaneamente nelle regioni mediterranee aride, soprattutto del Nord Africa (Milani, 2015).

L'estratto della buccia del frutto di questa essenza viene utilizzato in diluizione a bassa concentrazione nella Medicina tradizionale come analgesico e spasmolitico (Milani, 2015).

L'azione analgesica dei principi attivi

TERAPIA LOW DOSE + MD-NEURAL

- Guna-Melatonin - 20 gtt/sera
- Guna-beta Endorfin - 20 gtt x 2 vv/die
- Guna-Progesteron - 20 gtt/mattino
- Guna Interleukin 10 - 20 gtt x 2 vv/die
- MD-NEURAL - 1 fl/settimana, sottocutanea

TAB. 4

Terapia *low dose* del Dolore Pelvico Cronico con aggiunta di MD-Neural (casistica 2023).

TERAPIA LOW DOSE + MD-NEURAL

6 Pz

Dati anamnestici

sospensione della precedente terapia da più di 6 mesi
età media: 31.5 aa (S.D. ± 2.66)

Anamnesi ostetrica

1 Pz con 1 gravidanza pregressa; 5 Pz nulligravide
BMI: 20.15 (S.D. ± 1.5)

Risultati

VAS media da 6.67 a 3.83; PCR media da 0.30 mg/dl a 0.15 mg/dl

TAB. 5

Dati anamnestici delle 6 pazienti sottoposte a nuova terapia (2023).

(triterpeni e resine) risultano efficaci nel trattamento del dolore neuropatico (Pavelka et Al., 2019).

MD-NEURAL NELLA TERAPIA DEL DOLORE PELVICO – UNA NUOVA CASISTICA

Alla luce delle evidenze di letteratura abbiamo proposto a **6 pazienti** che, nella casistica del 2021, avevano riportato lo score individuale peggiore nei parametri osservati (valori medi finali: VAS tra 6 e 7, PCR 0.30 mg/dl), una ripetizione del ciclo di terapia.

– Le 6 pazienti, che avevano sospeso la terapia precedente da un minimo di 6 ad un massimo di 16 mesi, sono state trattate con i medesimi medicinali PRM (Guna-Melatonin, Guna-beta Endorfin, Guna-Progesteron, Guna-Interleukin 10 e Guna-Anti IL 1), aggiungendo la somministrazione sottocutanea di 1 flaconcino (2 ml) di **MD-Neural**/settimana x 10 settimane consecutive (TAB. 4).

L'età media delle pazienti era di 31.5 anni (SD \pm 2.66), pressochè sovrapponibile all'età media delle 24 pazienti della precedente casistica (2021), 32.6 anni (SD \pm 4.6), casistica che, ricordiamo, aveva compreso anche le stesse 6 pazienti.

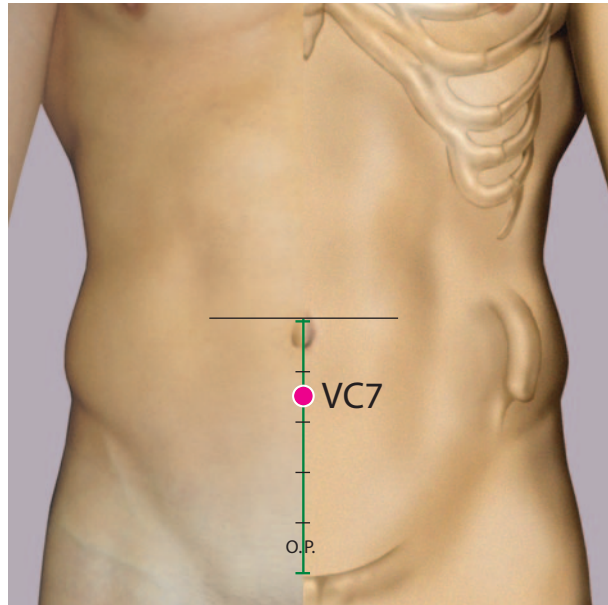


FIG. 6

Localizzazione del punto di iniezione intradermica di MD-Neural.

– **Corrispondenza con il punto di Agopuntura VC (Vaso Concezione) 7.**

– tratto da Milani L. - Weihe e altri Punti. Tra Agopuntura e Omeopatia. Libro-Atlante. Guna Ed., 2004.

Sovrapponibile anche la storia ostetrica con incidenza di gravidanza del 21% della casistica precedente (5 su 24), lievemente inferiore (16%, 1 su 6) nelle pazienti sottoposte a quest'ultimo trial.

I dati anamnestici completi delle 6 pazienti in ripetizione di terapia + MD-Neural sono riportati in TAB. 5.

L'iniezione intradermica veniva praticata con siringa da 5 ml utilizzando un ago 27G 13 mm; il punto di iniezione in regione addominale: lungo la Linea ombelico-pubica, 2 cm \approx sotto l'ombelico. Il punto è di facile reperibilità an-

che in caso di autoterapia da parte della paziente; in Agopuntura corrisponde al punto 7 del meridiano Vaso Concezione (**VC7**) (FIG. 6).

– In Medicina Tradizionale Cinese, VC7 è uno dei punti utilizzati per sostenere l'"orbita funzionale Rene" e può trovare riscontro nel trattamento, tra gli altri, di **dolori pelvici, alterazione del ciclo mestruale e metrorragie**.

RISULTATI

Le pazienti sono state rivalutate dopo 12 settimane (2 settimane dopo la 10a

CASISTICA 2023 - 6 Pz

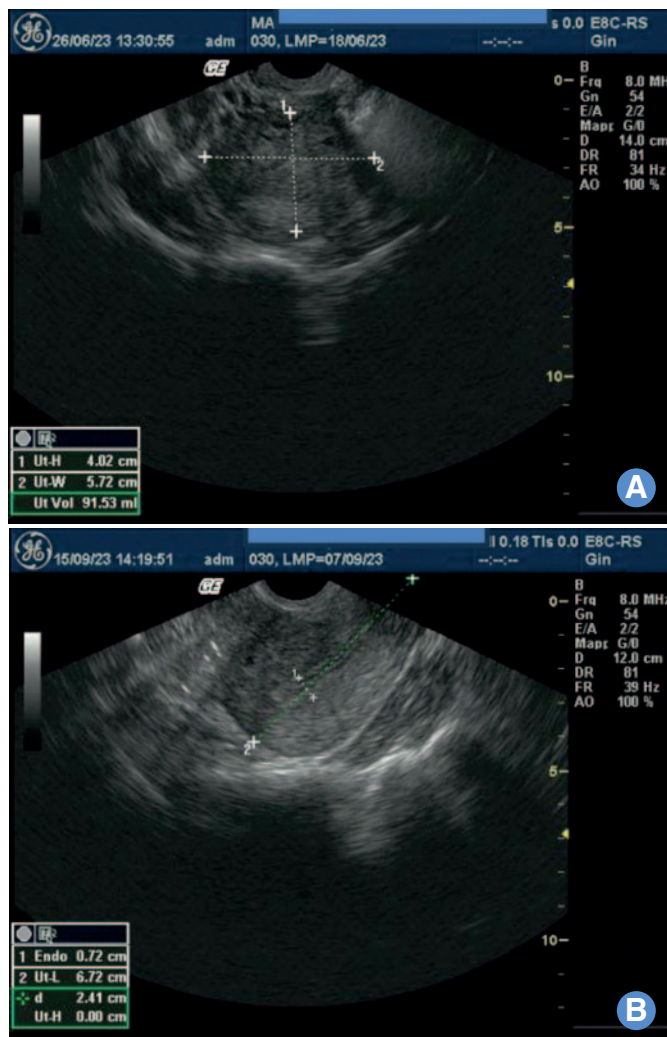
Pz	età anni	BMI	Gravidanze	VAS iniziale	VAS finale	PCR iniziale	PCR finale
1	33	19.5	0	6	3	0.30	0.18
2	35	20.3	1	6	5	0.28	0.15
3	31	19.3	0	7	4	0.29	0.10
4	32	19.6	0	8	3	0.33	0.18
5	27	19.1	0	6	3	0.27	0.10
6	31	23.1	0	7	5	0.31	0.18
media	31.5	20.15	–	6.67	3.83	0.30	0.15
SD	\pm 2.66	\pm 1.50	–	\pm 0.82	\pm 0.98	\pm 0.02	\pm 0.04
					P < 0.05		P = 0.05

TAB. 6

Casistica 2023, 6 Pz. Valori VAS e PCR pre- e fine terapia.

FIG. 7

Ecografia transvaginale.
A) in pre-terapia, diffuso quadro di Adenomiosi (iperecogenicità miometriale posteriore).
B) l'esame ripetuto dopo terapia evidenzia una significativa diminuzione della iperecogenicità, segno di riduzione delle formazioni adenomiosiche intramurali.



iniezione) in fase luteale del ciclo.

È stata riscontrata a fine terapia una diminuzione media dei parametri considerati (**VAS 3.8** e **PCR 0.15 mg/dl** a fine terapia), con diminuzione statisticamente significativa ($p \leq 0.05$) sia rispetto ai valori pre-terapia, sia ai risultati riscontrati al termine del precedente ciclo terapeutico (2021) (**TAB. 6**).

– La **FIG. 7** espone un'immagine ecografica eloquente di una paziente di 31 anni (paziente 3 - **TAB. 6**), senza precedenti gravidanze, affetta da Dolore pelvico ricorrente in quadro di Adenomiosi.

La **FIG. 7A**, ecografia transvaginale pre-terapia, evidenzia un quadro diffuso di Adenomiosi (iperecogenicità miometriale posteriore).

Lo stesso esame, ripetuto dopo il ciclo terapeutico (circa 3 mesi) mostra una significativa diminuzione della iperecogeni-

tà, segno di riduzione delle formazioni adenomiotiche intramurali (**FIG. 7B**).

CONCLUSIONI

Questi risultati suggeriscono la validità e l'indicazione all'utilizzo di **MD-Neural** anche in sintomatologie caratterizzate da dolore viscerale, considerando che una "Unità PNEI" supera le differenziazioni anatomiche o funzionali scolastiche.

– Riteniamo che i nostri risultati rappresentino un'ulteriore validazione dell'approccio clinico e farmacologico PRM e con *Medical Device* nella terapia del Dolore Pelvico Cronico. ■

Bibliografia

- Agic A. *et Al.* – Is Endometriosis associated with systemic subclinical inflammation? *Gynecol Obstet Investigation.*, 62(3): 197-207; **2006**.
- Akoum A. – Imbalance in the peritoneal levels of IL 1 and its decoy inhibitory receptors tipe II in Endometriosis women with infertility and pelvic pain. *Fertil Steril.*, Jun. 89(6): 1618-24; **2008**.
- Barabas K. *et Al.* – Effect of Inflammation on Female Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Neurons: Mechanisms and Consequences. *Int J Mol Sci*, 14;21(2):529; **2020**.
- Barcikowska Z. *et Al.* – Inflammatory markers in dysmenorrhea and therapeutic opinions. *Int J Environ Res Public Health*, 17(4): 1191-96; **2020**.
- Bhattacharya M. – Kisspeptin:beyond the brain. *Endocrinology*, Apr,156(4):1218-27; **2015**.
- Brierley S.M. *et Al.* – Neuroplasticity and dysfunction after gastrointestinal inflammation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 11(10):611-27; **2014**.
- Demir B. *et Al.* – Serum IL 6 may have a role in the pathophysiology of unexplained infertility. *Am J Reprod Immunol*, Jul; 23: 1-6; **2009**.
- Diaz-Lopez B. *et Al.* – Melatonin Influences on the Neuroendocrine-Reproductive Axis. *Am NY Acad Sci.*, 1057: 337-64; **2005**.
- Dorien O.F. *et Al.* – The Presence of Endometrial Cells in Peritoneal Fluid of Women With and Without Endometriosis. *Reprod Sci*, 24(2):242-251; **2017**.
- Eryilmaz O.G. *et Al.* – Melatonin improves the the oocytes and the embryo in IVF patients. *J Assist Reprod Genet.*, Sept; 28(9): 815-20; **2011**.
- Gaskins A.J. *et Al.* – Endogenous reproductive hormones and C-reactive protein across the menstrual cycle: the BioCycle Study. *Am J Epidemiol*, 1;175(5):423-31; **2012**.
- Grundy L. *et Al.* – Visceral Pain. *Ann Rev Physiol*, 10;81:261-284; **2019**.
- Horka P. *et Al.* – Intracellular cytokine production in peripheral blood lymphocytes: a comparison of values in infertile and fertile women. *Am J Reprod Immunol*, 65(5): 466-9; **2011**.
- Kannan P. *et Al.* – Does aerobic exercise induced-analgesia occur through hormone and inflammatory cytokine-mediated mechanisms in primary dysmenorrhea? *Med Hypotheses*, 123:50-54; **2019**.
- Kondera A. – Concentrations of interleukin (IL)-1alpha, IL-1 soluble receptor type II (IL-1 sRII) and IL-1 receptor antagonist (IL-1 Ra) in the peritoneal fluid and serum of infertile women with Endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 123(2):198-203; **2005**.
- Laux-Biehlmann A. *et Al.* – Menstruation pulls the trigger for inflammation and pain in Endometriosis. *Trends Pharmacol Sci*, 36(5):270-6; **2015**.
- Leimert K.B. *et Al.* – Cooperative effects of sequential PGF2 α and IL-1 β on IL-6 and COX-2 expression in human myometrial cells. *Biol Reprod*, 100(5):1370-1385; **2019**.
- Machairiotis N. *et Al.* – Inflammatory Mediators and Pain in Endometriosis: A Systematic Review. *Biomedicines*, 8;9(1):54; **2020**.

- Madden J. *et Al.* – Pain in Endometriosis. *Front Cell Neurosci*, Oct 6:14:590823; **2020**.
- Mancini F.D.C. – Low-dose SKA Progesterone and Interleukin-10 modulate the inflammatory pathway in endometriotic cell lines. *Int Immunopharmacol*, 55:223-230; **2018**.
- Martucci K.T. *et Al.* – The posterior medial cortex in urologic chronic pelvic pain syndrome: detachment from default mode network-a resting-state study from the MAPP Research Network. *Pain*, 156(9):1755-1764; **2015**.
- Milani L. – Sindrome algica lombosacrale nelle endometriosi cervicali e vaginali asintomatiche: terapia omotossicologica locale e sistemica. *La Med. Biol.*, **2000**/4; 19-29.
- Milani L. – Dall'infiammazione cronica *low-grade* all'infiammazione acuta. *La cronobiologia del processo infiammatorio*. *La Med. Biol.*, **2014**/4; 3-15.
- Milani L. – Terapia ragionata *low dose* delle nevriti. – Una comparazione critica per la prescrizione consapevole. *La Med. Biol.*, **2015**/2; 3-16.
- Passafaro M. – Infertilità femminile e Medicina Fisiologica di Regolazione – Trattamento ambulatoriale di 24 pazienti. *La Med. Biol.*, **2017**/2; 15-22.
- Pavelka K. *et Al.* – Efficacy and tolerability of injectable collagen-containing products in comparison to trimecaine in patients with acute lumbar spine pain (Study FUTURE-MD-Back Pain). *Physiol Res*, 22;68(Suppl 1):S65-S74; **2019**.
- Puder J.J. *et Al.* – Menstrual cycle symptoms are associated with changes in low-grade inflammation. *Eur J Clin Invest*, 36(1):58-64; **2006**.
- Schwertner A. *et Al.* – Efficacy of melatonin in the treatment of Endometriosis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*, 154(6):874-81; **2013**.
- Shi L. *et Al.* – Melatonin and hypothalamic – pituitary -gonadal axis. *Cur Med Chem*, 20 (15): 2017-31; **2013**.

NdR: Le voci bibliografiche Milani L., **2000**; **2014**; **2015** e Passafaro M., **2017** sono consultabili in www.medibio.it → [La Medicina Biologica](#).

Riferimento bibliografico

PASSAFARO M. – PRM nel Dolore Pelvico Cronico. MD-Neural: un ulteriore strumento terapeutico.
– Razionale e considerazioni da una casistica personale.
La Med. Biol., **2024**/2; 3-11.

autore

Dr. Maurizio Passafaro

– Specialista in Ginecologia e Ostetricia

Via Fontana, 14
I – 20122 Milano