

# Candida recidivante: diagnosi e terapia

**Filippo Murina**

*Servizio di Patologia Vulvare*

*Ospedale V. Buzzi-ICP, Università di Milano*

**Alessandra Graziottin**

*Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica*

*H. San Raffaele Resnati, Milano*

## **Premessa**

Il 70-75% circa delle donne, in particolare in età fertile, sperimenta almeno una volta nella propria vita un'infezione vulvo-vaginale da Candida ed il 40-50 % di queste va incontro ad una recidiva. Il 20% circa delle infezioni acute evolve in una forma di vulvo-vaginite da Candida ricorrente (RVVC), caratterizzata da quattro o più episodi in un anno (Graziottin e Murina, 2010).

La diagnosi della RVVC può essere non agevole; la sintomatologia non eclatante, l'obiettività non appariscente e la positività dell'esame colturale solo nel 20-30% dei casi, pone il medico davanti a non poche difficoltà.

I derivati azolici e triazolici rappresentano il trattamento di scelta delle vulvovaginiti da Candida. Numerosi azoli topici sono disponibili con differente possibilità di somministrazione; questi sono sicuri e generalmente ben tollerati.

Le linee guida della Infectious Disease Society of America (IDSA) raccomandano i derivati azolici e triazolici come trattamento di prima linea per la gestione delle infezioni vulvovaginali acute da Candida, consentendo una risoluzione sintomatologica in circa l'85% dei casi, anche quando si trattino le recidive occasionali (Pappas et Al, 2004, 2009). Su queste raccomandazioni d'intervento sono allineate anche le linee guida tedesche (Mendling et Al, 2012).

La gestione terapeutica delle RVVC risulta più complessa soprattutto per i particolari meccanismi patogenetici che la generano.

Spesso i protocolli utilizzati sono empirici e legati all'esperienza del singolo, e neppure le più recenti linee guida del CDC di Atlanta sono molto chiare in merito (Workowski e Berman, 2010).

Si consiglia di trattare le pazienti in prima istanza con fluconazolo alla dose di 100, 150 o 200 mg a cadenza settimanale per un periodo fino a 6 mesi, considerando un approccio con azoli topici in caso di non applicabilità del protocollo orale, in modo intermittente senza particolare indicazioni di durata.

E' opportuno costruire un programma di cura che non deve essere solo finalizzato alla pronta risoluzione delle frequenti recidive, ma deve caratterizzarsi per un riequilibrio delle alterazioni da ipersensibilità tipiche della malattia.

## **Obiettivo della presentazione**

Fornire gli elementi per porre una corretta diagnosi di RVVC, analizzando in modo critico le caratteristiche clinico-laboratoristiche connesse alla malattia. Inoltre ci si prefigge di illustrare gli obiettivi del programma terapeutico ed i più aggiornati schemi di trattamento.

## **Risultati**

### **Diagnosi di RVVC**

- La sintomatologia pruriginosa non è elemento sufficiente a porre diagnosi di

vulvovaginite da Candida, presente nel 35% delle RVVC (Sobel, 2007).

- L'esame al microscopio a fresco di minime quantità di secreto vaginale è una metodica semplice e rapida che consente di confermare la diagnosi in donne con sintomatologia ed obiettività suggestiva per RVVC; l'evidenza di pseudoife e di miceti rappresentano elemento patognomonico.
- Valutazione del pH vaginale: il suo valore nella RVVC intorno a 4.0-4.5, mentre un suo viraggio oltre il 5 identifica, di norma, una vaginosi batterica, una tricomoniasi oppure un'infezione mista.
- L'esame colturale risulta positivo solo in un terzo (29,8%) delle donne con nelle donne con RVVC, mentre fino al 20% delle donne asintomatiche sono colonizzate dalla candida e quindi hanno una coltura positiva.

### Box 1 - Diagnosi di Candidiasi vulvovaginale recidivante/ricorrente

I criteri clinici diagnostici per la candidiasi vulvovaginale ciclico-ricorrente (RVVC) includono:

- crisi di **prurito, bruciore e dispareunia** ad andamento ciclico (circa mensile) e **recidivante** ( $\geq 4$  episodi annuali);
- obiettività caratterizzata da **eritema, erosioni e/o ulcerazioni**, desquamazione periferica a sede vestibolare e sulle piccole labbra, con particolare interessamento del solco interlabiale;
- **pH vaginale intorno 4-4.5.**

A tali criteri si aggiungono **alcuni esami strumentali**:

- l'esame al **microscopio ottico** di minime quantità di secreto diluite in idrossido di potassio al 10% rivela le pseudoife, soprattutto nelle forme con secreto tipico;
- per la **diagnosi differenziale tra i diversi tipi di Candida** (albicans, glabrata, krusei, tropicalis, e le più rare parapsilosis e lusitaniae) è utile l'esame **colturale vaginale**. Attenzione: l'esame colturale risulta **positivo solo in un terzo** (29,8%) delle donne con sintomi tipici di candidiasi vulvovaginale, contro il **42,3% di positività, nelle stesse donne, al test della polimerasi (PCR, polymerase chain reaction)**, che va a valutare la presenza del DNA della Candida (Weissenbacher et Al, 2009). Dato in linea con altri della letteratura, e che suggerisce come l'esame colturale possa perdere alla diagnosi donne che invece sarebbero risultate positive con il più accurato PCR test (Vermitsky, 2006).
- come nuovo approfondimento diagnostico, nelle donne con candidiasi recidivante sintomatica, la ricerca **di interleuchina 4 (IL-4), di prostaglandina E2 (PgE2), e di IgE Candida specifiche** potrebbe aiutare a diagnosticare le donne con **un'esaltata risposta allergica locale, che potrebbero beneficiare di un trattamento diverso**, con antistaminici o inibitori della sintesi delle prostaglandine (Weissenbacher et Al, 2009).

Tuttavia, in tempi di "spending review" e di contenimento dei costi, va sottolineata l'importanza di una **diagnosi clinica** il più possibile **accurata e definitiva**. Infine, nelle **diabetiche** la Candida **glabrata e tropicalis** sono presenti in quantità significativamente più elevate rispetto alle donne non diabetiche. La Candida glabrata è stata diagnosticata nel 54% delle diabetiche verso il 22,6% delle donne non diabetiche ( $p < 0.001$ ). Queste specie sono responsabili di maggiori resistenze alla terapia antimicotica, specie con azolici, e di recidive più frequenti, specie se il controllo glicemico è inadeguato. L'esame **colturale con antimicogramma** è indicato quindi in caso di **Candida recidivante resistente alla terapia con azolici**, soprattutto in pazienti diabetiche.

### Terapia della RVVC: aspetti generali

Gli obiettivi sono:

- **correzione degli stili di vita** con finalità di prevenzione dei fattori precipitanti e di mantenimento (Graziottin e Murina, 2010):
  - evitare gli errori alimentari, evitando gli zuccheri semplici (glucosio) e i lieviti nella dieta;
  - evitare gli stili di vita inappropriati, con indumenti intimi inadeguati;
  - limitare la protezione intima alla fase mestruale, evitando l'uso costante di salvasilip;
  - evitare i pantaloni troppo aderenti, che possono causare microabrasioni della mucosa vestibolare e mantengono le secrezioni vaginali a contatto con la mucosa del vestibolo;
- mantenimento della Candida vaginale appena **al di sotto della soglia di cutoff** in grado di scatenare gli eventi infiammatori su base allergica propri della RVVC.

#### **Terapia della RVVC: terapie antimicotiche locali, vaginali**

Gli **azolici topici** sono indicati come trattamento di prima linea dalle linee guida della Infectious Disease Society of America (IDSA) (Pappas et Al, 2004, 2009) e dalle linee guida tedesche (Mendling e Brasch, German Guidelines, 2012). L'IDSA differenzia la candidiasi vaginale in forme:

- **non complicate**: interessa il 90% dei pazienti ed è caratterizzata da un'infezione da Candida Albicans di lieve o moderata intensità, che risponde bene al trattamento topico con azolici;
- **complicate**: interessa il rimanente 10%, è caratterizzata da infezioni da Candida non-albicans in cui il trattamento con azolici è in genere inefficace.

Nella **candidiasi acuta vaginale** da Candida Albicans sono dunque efficaci gli azolici (econazolo, clotrimazolo, miconazolo, ketoconazolo, sertaconazolo) (Pappas et Al, 2004, 2009; Mendley e Brasch, 2012) **per via locale** (in tavolette, ovuli o crema). In tal caso possono essere **usati anche in gravidanza** in quanto pochissimo assorbiti (Box 2) Gli azolici sono ritenuti la prima scelta nella terapia empirica della vaginite da candida non complicata (Pappas et Al, 2004, 2009; Mendling e Brasch, 2012).

Il **sertaconazolo** locale è l'antimicotico in assoluto più efficace nella terapia, per controllare l'**infiammazione** e il **prurito** associati all'infezione da Candida.

L'uso per 14 giorni di **tavolette vaginali di acido borico** potenzia la risposta agli antimicotici orali nelle diabetiche. Anche la crema di acido borico, applicandone 1-2 cm con il dito sul vestibolo dopo il rapporto, può ridurre le esacerbazioni da Candida postcoitali e i bruciori vaginali associati, agendo sia in prevenzione delle recidive, sia in terapia.

#### **Terapia della RVVC: terapie antimicotiche sistemiche**

Le linee guida di Pappas et Al. (2009) dedicano particolare attenzione alle **forme complicate**, in particolare di candidemia, di candida invasiva, di candidiasi neonatale, nonché alle forme più rare sistemiche, di particolare gravità (per esempio candidiasi cronica disseminata, osteomielite da Candida, candidiasi cerebrale), di interesse superspecialistico.

In questa sede ci limiteremo alla sintesi delle linee di terapia della **candidiasi vulvovaginale e vescicale**, utili nella **pratica clinica ambulatoriale**. In ambito ginecologico, la terapia **per via orale** è indicata **nella candidiasi vaginale severa**, in comorbidità con candida intestinale, e/o nelle forme recidivanti (Sobel et Al, 2004; Pappas et Al, 2004, 2009; Mendling e Brasch, German Guidelines, 2012) (Box 2 e Box 3).

## Box 2 - Il trattamento per os con azolici

La terapia può essere effettuata (Mendling e Brasch, German Guidelines, 2012) con:

- **fluconazolo 150 mg o 200 mg**, come più recentemente proposto (Graziottin e Murina, 2010), con dose singola (Goswami et Al, 2006), **settimanale** (Sobel et Al, 2004) o a dosi **decescenti** (Donders et Al, 2008); oppure
- **fluconazolo** (150 mg/die), iniziando con terapia d'attacco, **per 10-14 gg**, proseguendo poi con **dose settimanale per 6 mesi** (Pappas et Al, 2009);
- con **itraconazolo 100 mg** (2 cps al dì per tre giorni, ogni 15 gg) o altri antimicotici, fino a tre-sei mesi di cura.

Il fluconazolo si presta molto bene a tale finalità sia per l'elevata tollerabilità, sia per un favorevole profilo farmacologico; infatti il farmaco ha una biodisponibilità del 90% con un profilo d'azione che mantiene livelli terapeutici anche per 5 giorni (Graziottin e Murina, 2010).

Il fluconazolo alla dose di 150 in profilassi settimanale per sei mesi, si è dimostrato altamente efficace e molto ben tollerato (incidenza di effetti collaterali dell'1-2%), inducendo una remissione della malattia nel 90% delle donne nei sei mesi di assunzione del farmaco, ma con una recidiva in circa il 60% alla sospensione della terapia (Sobel et Al, 2004).

Nella RVVC la quantità di micete è di parcellare entità, pertanto è verosimile che il fluconazolo mantenga più a lungo la propria durata d'efficacia. Questa possibilità è ulteriormente incrementata dall'uso del farmaco alla dose di 200 mg, come dimostratosi in un trial con dosi individualizzate e decrescenti di fluconazolo (Donders et Al, 2008). In questo caso, con un protocollo della durata complessiva di circa 12 mesi, il tasso di recidive è stato di circa 0,5% alla settimana.

Uno schema posologico relativamente breve (circa 3 mesi), personalizzato e a dosi decrescenti di fluconazolo a 200 mg, ha evidenziato un tasso di recidive di circa il 10% a 6 mesi (Murina e Graziottin, 2011).

**Il microambiente vaginale deve adattarsi gradualmente al mantenimento di un nuovo equilibrio di immunoregolazione.** Questo avviene spontaneamente nelle donne che hanno assenza di recidive a lungo termine.

## Box 3 - I vantaggi del Fluconazolo per os

Il fluconazolo è considerato la **terapia standard** per le candidiasi vaginali, orofaringee ed esofagee (Pappas et Al, 2004, 2009; Mendling e Brasch, German Guidelines, 2012):

- **è prontamente assorbito per via orale**, con una biodisponibilità del 90% rispetto a quella ottenuta per via endovenosa;
- **l'assorbimento non è modificato dal consumo di cibo**, dal pH gastrico o da stati patologici intercorrenti;
- tra i triazolici, ha la **massima penetrazione nel sistema nervoso centrale** e nel vitreo, per cui è la prima scelta in caso di infezione in queste sedi;
- costituisce un'ottima scelta in caso di **candidiasi uretrale e/o vescicale**, in quanto raggiunge **concentrazioni nelle urine che sono 10-20 volte superiori a quelle plasmatiche**. Invece, in caso di **candidiasi vescicale asintomatica**, la terapia non è raccomandata, a meno che non si tratti di neonati, di pazienti neutropeniche o che devono sottoporsi a procedure invasive. In caso di cistite micotica sintomatica, è raccomandato il trattamento con **fluconazolo 200 mg/die per 2 settimane** (Pappas et Al, 2009).

Il Fluconazolo alla dose di 200 mg non deve necessariamente essere protratto a lungo, ma deve essere progressivamente allungato l'intervallo d'assunzione, al fine di creare una sorta di graduale desensibilizzazione. Il concetto di desensibilizzazione, infatti, prevede la riduzione della sensibilità verso l'allergene, mantenuto al livello più basso possibile e tale da renderlo inoffensivo. Il mantenimento della quota di Candida vaginale al livello di non reazione consentirebbe alla donna di sviluppare un meccanismo di difesa immunoregolatoria tale da impedire la crescita del fungo oltre la soglia belligerante, una volta sospesa l'assunzione del fluconazolo.

L'attività dell'antimicotico può non essere sufficiente ad impedire l'insorgenza delle recidive una volta sospeso il farmaco.

Particolare interesse nasce dal ruolo del cosiddetto "biofilm" quale fattore patogenetico rilevante delle RVVC. E' stato valutato che circa l'80% delle infezioni è risultato di biofilm patogeni (M. M. Harriott et Al, 2010). Questi sono comunità di microrganismi incorporati in una matrice extracellulare (ECM), e che formano una complessa architettura tridimensionale. La Candida è in grado di sviluppare un biofilm vaginale persistente che stimola l'adesività dello stesso alle cellule dell'epitelio vaginale.

La Candida in una situazione di persistente aderenza alla parete vaginale secerne delle proteasi, la più rappresentata delle quali è la asparato proteinasi (SAP1-10), che aprono la strada nella barriera epiteliale innescando una cascata di eventi infiammatori legata alla produzione di citochine e fattori proinfiammatori.

Murina e Graziottin, in uno studio in via di ultimazione, hanno dimostrato come un complesso di Lactobacillus fermentum LF 10 e Lactobacillus acidophilus LA 02, in particolare formulazione ad elevata bioadesività, sono efficaci nel ridurre le recidive di RVVC nell'87% circa delle donne a 6 mesi dalla sospensione della terapia.

Un problema di particolare rilevanza per il ginecologo e per la donna è costituito dalle Candidiasi recidivanti in gravidanza. Gli orientamenti presentati integrano le linee guida tedesche (Mendling et Al, 2010) (Box 4).

#### **Box 4 - Candida in gravidanza: quali terapie?**

La Candidiasi vaginale è frequente in gravidanza, interessando fino al 30% delle gravidie nel terzo trimestre (Mendling e Brasch, German Guidelines, 2012). Per affrontarla:

- in caso di **vulvovaginite micotica acuta**, gli **azolici locali** sono la prima scelta, dato lo scarso assorbimento; il **sertaconazolo** può dare migliori vantaggi per il più rapido sollievo sintomatologico del bruciore vaginale;
- l'**amfotericina B** è il trattamento di prima scelta per la candidiasi sistemica;
- la gran parte degli **azolici sistemici** (inclusi fluconazolo, itraconazolo e posaconazolo) **sono invece da evitare** nelle gravidie, per il rischio di **malformazioni** associate al loro uso;
- **flucitosina** e **voraconazolo** sono da evitare per la comparsa di malformazioni negli animali trattati in gravidanza (Pappas et Al, 2009);
- le più recenti linee guida tedesche (Mendling e Brasch, German Guidelines, 2012) consigliano la **prevenzione locale, vaginale, della colonizzazione da Candida nelle gravidie sane al 3° trimestre**, in quanto questo trattamento ha dimostrato di ridurre significativamente le Candidiasi sintomatiche (orali e mucocutanee genitali) nel neonato.

### **Box 5 - Candida recidivante associata a ipertono dell'elevatore, con vaginismo e/o vestibolite vulvare**

Se l'esame obiettivo ha evidenziato iperattività/contrazione dei muscoli del pavimento pelvico, è indispensabile:

- evitare la penetrazione vaginale fino alla normalizzazione del quadro;
- instaurare adeguata terapia multimodale, di cui fanno parte:
  1. le tecniche di **riabilitazione del muscolo elevatore con biofeedback elettromiografico**, e/o
  2. lo **stretching** autopratcato (dopo training);
  3. la fisioterapia, ed eventualmente
  4. la tossina botulinica in caso di ipertono miogeno dell'elevatore e vestibolite associata (Bertolasi et Al, 2009; Graziottin 2009; [www.fondazionegraziottin.org](http://www.fondazionegraziottin.org)). La tossina botulinica può essere considerata quando la Candida recidivante si associ a vaginismo e vestibolite vulvare refrattari alle terapie convenzionali (Bertolasi et Al, 2009; Ferreira e Souza, 2012)

Infine, grande attenzione va posta agli estrogeni, potenti fattori permissivi della Candida che ne determinano la impegnativa comparsa dopo alla pubertà, per tutta l'età fertile, fino alla menopausa (Box 6).

### **Box 6 - Gli estrogeni sono fattori permissivi per la Candida**

In caso di anamnesi positiva per Candidiasi recidivante, è opportuno:

- **evitare terapie estrogeniche locali, vaginali, con estradiolo**, specialmente nelle donne predisposte;
- il rischio di attivare la Candida è inferiore scegliendo l'estriolo (o, meglio ancora, il **promestriene**, che sembra essere meno negativo rispetto all'estradiolo). Questa raccomandazione vale anche per le donne in **terapia sostitutiva ormonale postmenopausale**, in cui è possibile rilevare un incremento di vaginiti da Candida più frequenti nelle donne che avessero un'anamnesi positiva in tal senso, durante l'età fertile.

### **Conclusioni**

La **candidiasi vulvovaginale recidivante** costituisce un'infezione frustrante e invalidante per la donna e per l'intimità di coppia, e una sfida terapeutica per il ginecologo. **Terapie farmacologiche e riabilitative del pavimento pelvico** ben effettuate consentono di ridurre in modo efficace e sostenuto le recidive.

Tuttavia, dato che la **tendenza alle recidive di candidiasi**, anche dopo 6 mesi di terapia farmacologica, può raggiungere il **50% delle donne trattate** (Mendling e Brasch, German Guidelines, 2012), per **ottimizzare il risultato** è necessario raccomandare alla donna la **modificazione degli stili di vita che costituiscono fattori predisponenti, precipitanti o di mantenimento dell'infezione da Candida e/o delle sue recidive**.

Nuove possibilità terapeutiche, per ora allo studio, verranno poi offerte dall'auto-vaccinazione con la Candida, dal trattamento con anticorpi verso gli antigeni della Candida e da altre terapie immunologiche (Mendling e Brasch, German Guidelines, 2012). Orizzonti innovativi, visto che oggi la RVVC viene collocata sempre più tra le patologie immunoallergiche.

## Bibliografia essenziale

- Bertolasi L, Frasson E, Cappelletti JY, Vicentini S, Bordignon M, Graziottin A. Botulinum neurotoxin type A injections for vaginismus secondary to vulvar vestibulitis syndrome. *Obstet Gynecol.* 114 (5): 1008-16; 2009
- Donders G, Bellen G, Byttebier G, Verguts L, Hinoul P, Walckiers R, et Al. Individualized decreasing-dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Dec; 199 (6): 613.e1-9
- Ferreira JR, Souza RP. Botulinum toxin for vaginismus treatment. *Pharmacology.* 89 (5-6): 256-9, 2012
- Graziottin A, Murina F. La sfida terapeutica delle candidosi vulvovaginali ricorrenti. *Minerva Ginecologica* 2010 Dicembre; 62 (6, suppl. 1), 1-12
- Graziottin A, Murina F. Vulvodinia. Strategie di diagnosi e cura. Springer Verlag Italia, Milano 2011
- Harriott M, Lilly EA, Rodriguez TE, Fidel PL Jr, Noverr MC. *Candida albicans* forms biofilms on the vaginal mucosa. *Microbiology* (2010), 156, 3635-3644
- Mendling W, Brasch J. German Society for Gynecology and Obstetrics. Guideline vulvovaginal candidosis (2010) of the German Society for Gynecology and Obstetrics, the Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics, the German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists and the German Speaking Mycological Society. *Mycoses*, 55, Suppl 3: 1-13, 2012
- Murina F, Graziottin A, Felice R, Radici GL, Di Francesco S. The recurrent vulvovaginal candidiasis: proposal of a personalized therapeutic protocol. *ISRN Obstet Gynecol.* 2011; 2011: 806065
- Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et Al. Guidelines for the treatment of Candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-89
- Pappas P, Kauffmann CA, Andes D, et Al. Clinical Practice guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 48; 503-35, 2009
- Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, Hooton TM, Rompalo A, et Al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med.* 2004 Aug 26; 351 (9): 876-83
- Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet.* 2007 Jun 9; 369 (9577): 1961-71
- Vermitsky JP, Self MJ, Chadwick SG. Survey of Vaginal-flora *Candida* species isolated from women of different age groups by use of species-specific PCR detection. *J. Clin. Microbiol.* 46, 4: 1501-1503, 2008
- Weissenbacher TM, Witkin SS, Gingelmaier A, et Al. Relationship between recurrent vulvovaginal candidosis and immune mediators in vaginal fluid. *Eur. J. Obstet. Gynecol & Reproduct. Biology* 11; 59-63, 2009
- Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010 Dec 17; 59 (RR-12): 1-110. Erratum in: *MMWR Recomm Rep.* 2011 Jan 14; 60 (1): 18. Dosage error in article text



**Fondazione  
Alessandra Graziottin** onlus  
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

**Convegno ECM**

***“La donna e il dolore pelvico:  
da sintomo a malattia,  
dalla diagnosi alla terapia”***

Coordinatori Scientifici:  
Prof.ssa Alessandra Graziottin  
Dott. Filippo Murina

***Atti del Congresso***





# Programma

08.00 - 08.45	Accoglienza e registrazione
08.45 - 09.00	<b><i>Presentazione del corso e benvenuto ai partecipanti</i></b> <b><i>Alessandra Graziottin e Filippo Murina</i></b>
	<b><i>Infiammazione e dolore: dalla fisiopatologia alle comorbidità in ambito pelvico (1ª parte)</i></b>
Moderatori:	<b><i>Maria Adele Giamberardino e Vincenzo Stanghellini</i></b>
09.00 - 09.30	<b><i>Alessandra Graziottin (Milano)</i></b> Infiammazione e dolore: ruolo del mastocita
09.30 - 10.00	<b><i>Vincenzo Stanghellini (Bologna)</i></b> Infiammazione e dolori intestinali
10.00 - 10.30	<b><i>Daniele Grassi (Modena)</i></b> Infiammazione e dolore vescicale
10.30 - 11.00	<b><i>Maria Adele Giamberardino (Chieti)</i></b> Dolore viscerale: dalla fisiopatologia alla semeiotica
11.00 - 11.15	Coffee break
	<b><i>Infiammazione e dolore: dalla fisiopatologia alle comorbidità in ambito pelvico (2ª parte)</i></b>
Moderatori:	<b><i>Alessandra Graziottin e Paolo Vercellini</i></b>
11.15 - 11.45	<b><i>Filippo Murina (Milano)</i></b> Infiammazione e dolore nella vestibolite vulvare: diagnosi e terapia
11.45 - 12.15	<b><i>Paolo Vercellini (Milano)</i></b> Infiammazione e dolore nell'endometriosi: diagnosi e terapia
12.15 - 12.45	<b><i>Flavio Mombelli (Milano)</i></b> Infiammazione e depressione: nuove evidenze e implicazioni cliniche
12.45 - 13.15	Discussione plenaria



13.15 - 14.00

Pranzo

*Mestruazioni, infiammazione e dolore:  
dalla ricerca alle indicazioni terapeutiche*

Moderatori:

**Annamaria Paoletti e Marco Gambacciani**

14.00 - 14.30

**Alessandra Graziottin (Milano)**

Mestruazioni, infiammazione e comorbidità associate

14.30 - 15.00

**Angelo Cagnacci (Modena)**

Infiammazione e dolore, mastociti e progestinici:  
nuovi spazi terapeutici?

15.00 - 15.30

**Franca Fruzzetti (Pisa)**

Sindrome premestruale e infiammazione

15.30 - 16.00

**Anna Maria Paoletti (Cagliari)**

Il ruolo della contraccezione nella cura del dolore associato alla mestruazione

*Dolore pelvico: dalle cause neglette a nuove  
prospettive di diagnosi e terapia*

Moderatori:

**Alessandra Graziottin e Filippo Murina**

16.00 - 16.30

**Marco Gambacciani (Pisa)**

Il dolore pelvico da cause articolari, muscolari e ossee  
in post menopausa: prospettive terapeutiche

16.30 - 17.00

**Alessandra Graziottin (Milano)**

Candida recidivante, comorbidità e dolore:  
fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento

17.00 - 17.30

**Filippo Murina (Milano)**

Candida recidivante: diagnosi e terapia

17.30 - 18.00

**Alessandra Graziottin e Filippo Murina**

Compilazione TEST ECM  
Conclusioni

# Indice

## **Infiammazione e dolore: il ruolo del mastocita**

*Alessandra Graziottin*

pag. 05

## **Infiammazione, dolore e depressione**

*Alessandra Graziottin*

pag. 09

## **Infiammazione e dolore intestinale**

*Vincenzo Stanghellini, Giovanni Barbara, Cesare Cremon,  
Rosanna Cogliandro, Marco Marcellini, Lara Bellacosa*

pag. 17

## **Infiammazione e dolore vescicale**

*Daniele Grassi*

pag. 21

## **Dolore viscerale: dalla fisiopatologia alla semeiotica**

*Maria Adele Giamberardino, Giannapia Affaitati,  
Mariangela Lopopolo, Raffaele Costantini*

pag. 31

## **Infiammazione e dolore nella vestibolite vulvare: diagnosi e terapia**

*Filippo Murina*

pag. 37

## **Infiammazione e dolore nell'endometriosi: diagnosi e terapia**

*Paolo Vercellini  
Alessandra Graziottin*

pag. 41

## **Infiammazione e depressione: nuove evidenze e implicazioni cliniche**

*Flavio Mombelli*

pag. 51

## **Mestruazioni, infiammazione e comorbidità associate**

*Alessandra Graziottin*

pag. 53

## **Infiammazione e dolore, mastociti e progestinici: nuovi spazi terapeutici?**

*Angelo Cagnacci*

pag. 55

## **Sindrome premestruale e infiammazione**

*Franca Fruzzetti, Roberta Manca*

pag. 59

## **Il ruolo della contraccezione nella cura del dolore associato alla mestruazione**

*Anna Maria Paoletti, Mariagrazia Perseu, Maria Francesca Marotto, Monica Pilloni,  
Marisa Orrù, Pierina Zedda, Maria Francesca Fais, Maria Elena Malune, Elisabetta  
Batzella, Valentina Caddeo, Manuela Neri, Gian Benedetto Melis*

pag. 63

## **Il dolore pelvico da cause articolari, muscolari e ossee in post menopausa: prospettive terapeutiche**

*Marco Gambacciani*

pag. 67

## **Candida recidivante, comorbidità e dolore Fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento**

*Alessandra Graziottin  
Filippo Murina*

pag. 69

## **Candida recidivante: diagnosi e terapia**

*Filippo Murina  
Alessandra Graziottin*

pag. 73