

ATROFIA VAGINALE DA CARENZA ESTROGENICA: TRATTAMENTO CONIUGATO CON OSSIGENO NORMOBARICO E ACIDO IALURONICO

Maggiolino Barbero¹, Andrea Villasco²

¹ Direttore, SOC Ginecologia e Ostetricia, PO Cardinal Massaia, ASL AT, Asti

² Dirigente Medico, SOC Ginecologia e Ostetricia, PO Cardinal Massaia, ASL AT, Asti

Introduzione

L'atrofia vulvovaginale è una condizione strettamente legata alla carenza di estrogeni circolanti, che vede nella post-menopausa la causa principale: infatti oltre il 50% delle donne, dopo 2-4 anni dalla fine del periodo fertile, ne soffre e presenta i sintomi tipici quali secchezza vaginale, bruciore, prurito e dispareunia, a volte associati a disturbi urinari. Nei casi più gravi possono comparire anche sanguinamenti, specialmente dopo microtraumi (Mac Bride et al, 2010; Bachmann e Nevadunsky, 2000; Gass et al, 2011; Santoro e Komi, 2009; Simon et al, 2013).

Possono presentare questi sintomi anche pazienti in età fertile, a causa di:

- trattamenti che riducono la produzione di estrogeni, quali annessiectomie bilaterali, chemioterapie, terapie ovariostatiche per endometriosi;
- utilizzo di contraccettivi orali a basso tenore di estrogeni.

La carenza estrogenica, oltre a provocare atrofia dell'epitelio vaginale, altera in maniera significativa l'ambiente vaginale, con diminuzione dei lattobacilli, aumento del pH e riduzione dell'afflusso sanguigno, e conseguente diminuzione della secrezione di fluido vaginale (Constantine et al, 2017).

Tutte queste alterazioni colpiscono principalmente la mucosa vaginale e vestibolare; molto meno l'intera regione vulvare, che risulta rivestita per oltre il 60% da cute ed è quindi meno legata alla presenza di estrogeni.

Gli estrogeni locali hanno rappresentato e rappresentano il trattamento più efficace in termini di risultati e durata, ma non tutte le donne accettano di buon grado l'utilizzo di queste sostanze ormonali, anche se l'assorbimento sistemico è molto ridotto. Negli ultimi anni sono quindi state proposte terapie alternative, come l'utilizzo di laser CO₂ frazionato e gli interventi di lipostrutturazione (lipofilling), con risultati a volte incoraggianti ma non privi di inconvenienti come, per quanto riguarda il laser, il dolore, i costi elevati e la necessità di ripetere il trattamento per mantenerne i benefici.

Un'ulteriore opzione di cura è rappresentata dall'ossigenoterapia, ossia dall'utilizzo congiunto di ossigeno ad alta concentrazione e acido ialuronico a basso peso molecolare. L'**acido ialuronico** è un polisaccaride naturale presente in grande quantità nella matrice extracellulare della pelle e delle cartilagini: legandosi a una grande quantità di molecole di acqua, consente un'adeguata idratazione dei tessuti. L'**ossigeno** favorisce i processi riparativi tissutali e la sintesi di collagene, stimolando i processi di neoangiogenesi (Jokar et al, 2016).

Lo scopo di questa indagine è valutare l'efficacia del trattamento combinato

con acido ialuronico e ossigeno ad alta concentrazione su pazienti affette da atrofia vulvo-vaginale.

Materiali e metodi

Sono state arruolate 57 pazienti in menopausa (spontanea, chirurgica, chemioterapica) da almeno 6 mesi nel periodo marzo 2021-marzo 2022. Tutte le pazienti erano affette da atrofia vulvo-vaginale (VVA) e presentavano almeno uno dei seguenti sintomi: secchezza vaginale, bruciore vaginale, dispareunia, non correlati a patologia infettiva o flogistica. In tutti i casi sono state eseguite le seguenti indagini: vulvosopia, colposcopia, prelievo per esame citologico cervico-vaginale. Le pazienti che presentavano alterazioni dermatosiche vulvari, segni di infezioni vulvo-vaginali o alterazioni preneoplastiche/neoplastiche a carico del basso tratto genitale sono state escluse dallo studio. Il trattamento prevedeva 5 sedute da 15 minuti ciascuna ogni 15 giorni con somministrazione di ossigeno e acido ialuronico.

Prima di iniziare il trattamento, le pazienti compilavano una scheda, basata su scala VAS (*Visual Analogic Score*), in cui venivano valutati, con punteggio da 1 a 4:

- la sensazione di malessere;
- il bruciore;
- la secchezza;
- la dispareunia.

La valutazione colposcopica e citologica accertava la situazione dell'epitelio cervico-vaginale, assegnando un punteggio da 1 a 4 all'aspetto della mucosa, alla sua elasticità e al grado di atrofia rilevato con l'analisi citologica.

Tutti i parametri soggettivi venivano riportati prima di ogni trattamento; la colposcopia e l'esame citologico cervico-vaginale venivano eseguiti 10-30 giorni dopo la fine dell'ultimo trattamento.

Risultati

Sette pazienti sono state escluse dallo studio in quanto presentavano patologie cervico-vaginali intercorrenti. L'età media delle pazienti al momento dell'arruolamento è risultata di 55,5 anni +/- 6.4. Quattro pazienti presentavano una menopausa indotta da chemioterapia per neoplasie mammarie.

Tutte le pazienti hanno completato lo schema terapeutico e hanno presentato un netto miglioramento della sintomatologia soggettiva che ha raggiunto il punteggio più alto nel 70% dei casi (**Grafico 1**). Il controllo colposcopico e citologico eseguiti dopo 10-30 giorni dalla fine dell'ultimo trattamento hanno evidenziato un significativo cambiamento dell'aspetto e dell'elasticità dell'epitelio vaginale (**Immagini 1 e 2**) e del quadro citologico (**Immagini 3 e 4**), che ha evidenziato la presenza di inclusioni citoplasmatiche di acido ialuronico e vacuoli di ossigeno dopo la fine della terapia.

Conclusioni

I dati dello studio confermano le informazioni comparse negli ultimi lavori pubblicati sull'efficacia del trattamento con ossigeno e acido ialuronico sull'atrofia vaginale. L'efficacia è stata confermata a livello sia di sintomatologia

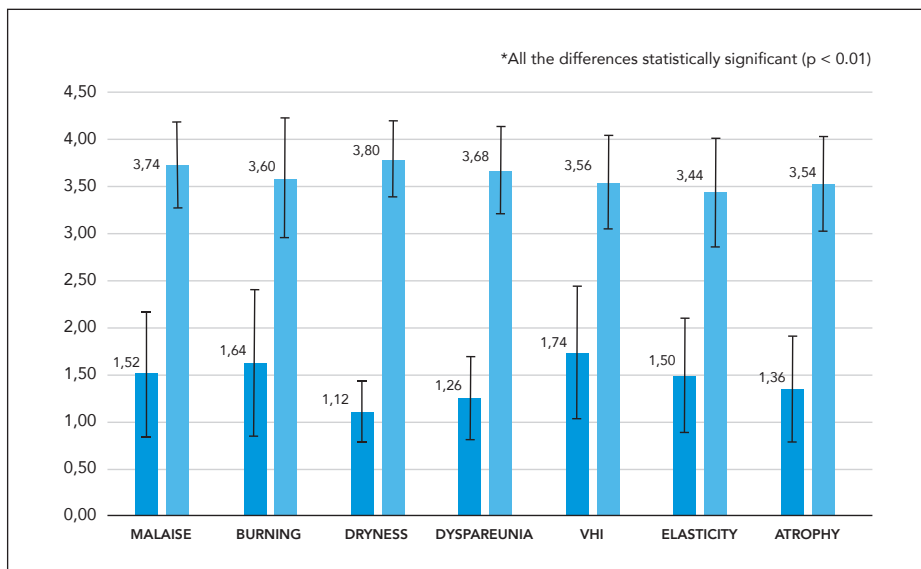


Grafico 1.

Sintomi soggettivi e valutazione oggettiva prima e dopo il trattamento: confronto

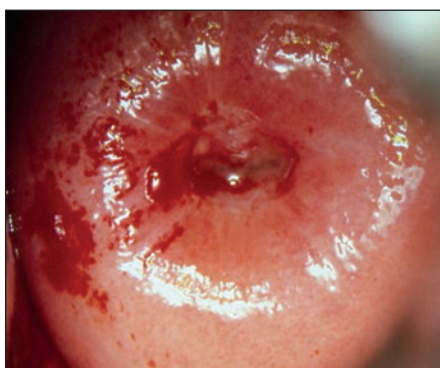


Immagine 1.

Epitelio arrossato con petecchie

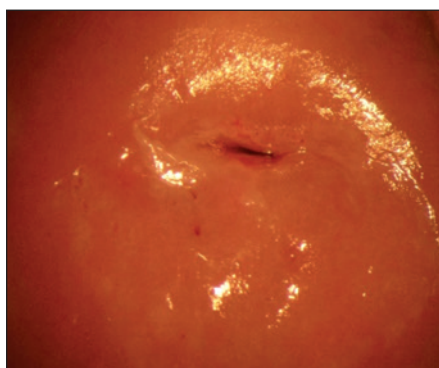


Immagine 2.

Epitelio normale dopo il trattamento

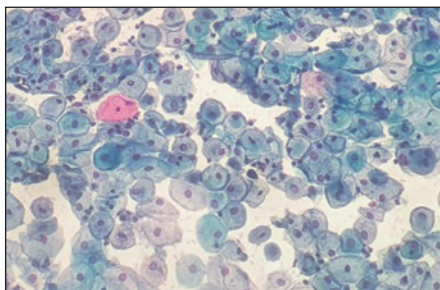


Immagine 3.

Atrofia citologica

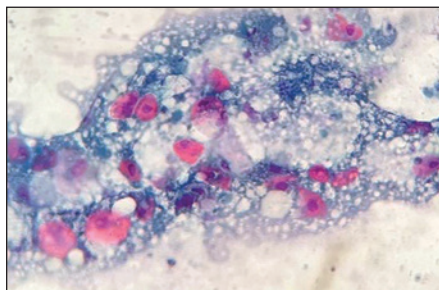


Immagine 4.

Dopo il trattamento

soggettiva sia di segni obiettivi. Inoltre, la dimostrazione dell'integrazione dell'acido ialuronico e dell'ossigeno in microvescicole nel citoplasma delle cellule vaginali costituisce un'ulteriore conferma scientifica dell'attività rigenerativa dell'associazione delle due molecole.

Bibliografia

- Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Physician*. 2000 May 15;61(10):3090-6. PMID: 10839558.
- Constantine GD, Simon JA, Pickar JH, Archer DF, Kushner H, Bernick B, Gasper G, Graham S, Mirkin S; REJOICE Study Group. The REJOICE trial: a phase 3 randomized, controlled trial evaluating the safety and efficacy of a novel vaginal estradiol soft-gel capsule for symptomatic vulvar and vaginal atrophy. *Menopause*. 2017 Apr;24(4):409-416. doi: 10.1097/GME.0000000000000786. PMID: 27922936; PMCID: PMC5367497.
- Gass ML, Cochrane BB, Larson JC, Manson JE, Barnabei VM, Brzyski RG, Lane DS, LaValleur J, Ockene JK, Mouton CP, Barad DH. Patterns and predictors of sexual activity among women in the Hormone Therapy trials of the Women's Health Initiative. *Menopause*. 2011 Nov;18(11):1160-71. doi: 10.1097/gme.0b013e3182227ebd. PMID: 21983008.
- Jokar A, Davari T, Asadi N, Ahmadi F, Foruhari S. Comparison of the Hyaluronic Acid Vaginal Cream and Conjugated Estrogen Used in Treatment of Vaginal Atrophy of Menopause Women: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery*. 2016 Jan;4(1):69-78. PMID: 26793732; PMCID: PMC4709811.
- Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc*. 2010 Jan;85(1):87-94. doi: 10.4065/mcp.2009.0413. PMID: 20042564; PMCID: PMC2800285.
- Santoro N, Komi J. Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women. *J Sex Med*. 2009 Aug;6(8):2133-42. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01335.x. Epub 2009 Jun 1. PMID: 19493278.
- Simon JA, Kokot-Kierepa M, Goldstein J, Nappi RE. Vaginal health in the United States: results from the Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes survey. *Menopause*. 2013 Oct;20(10):1043-8. doi: 10.1097/GME.0b013e318287342d. PMID: 23571518.

MICROBIOTA, INFIAMMAZIONE E DOLORE NELLA DONNA



**“L'essenziale
è invisibile agli occhi”**

*(Antoine de Saint-Exupéry,
Il piccolo Principe)*

MILANO 13 settembre 2023

ATTI E APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

A cura di Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini

P R O G R A M M A

08:45-09:00	Presentazione del corso e benvenuto ai partecipanti Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini
09:00-11:05	Microbiota intestinale e salute della donna: lo scenario chiave in dieci letture - Parte prima Introducono: Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini, Linda Vignozzi
09:00-09:25	Microbiota intestinale: dalla ricerca alla rivoluzione nella pratica clinica Vincenzo Stanghellini (Bologna)
09:25-09:50	Microbiota intestinale e contraccezione ormonale Giovanni Grandi (Modena)
09:50-10:15	Microbiota intestinale e sindrome metabolica Annamaria Colao (Napoli)
10:15-10:40	Microbiota intestinale e disendocrinie Linda Vignozzi, Elisa Maseroli (Firenze)
10:40-11:05	Microbiota intestinale, bioritmi e dolore Alessandra Graziottin (Milano)
11:05-11:30	Coffee-break
11:30-13:00	Tavola rotonda: Microbiota e metabolismo ormonale Moderatori: Giovanni Grandi, Anna Maria Paoletti
11:30-11:45	Adolescenti, junk food, disbiosi e policistosi ovarica: quali legami Alessandra Graziottin (Milano)
11:45-12:00	Disbiosi ed endometriosi Silvia Baggio (Verona)
12:00-12:15	Microbiota vulvovaginale e contraccezione ormonale Angela Cuccarollo (Verona)
12:15-12:30	Microbiota vulvovaginale e testosterone: quali relazioni Elisa Maseroli (Firenze)
12:30-12:45	Microbiota intestinale e terapie ormonali sostitutive Anna Maria Paoletti (Cagliari)
12:45-13:00	Discussione
13:00-13:45	Lunch
13:45-15:50	Microbiota intestinale e salute della donna: lo scenario chiave in dieci letture - Parte seconda Introducono: Sabrina Giglio, Filippo Murina, Alberto Revelli
13:45-14:10	Microbiota e genomica Sabrina Giglio (Cagliari)
14:10-14:35	Microbiota intestinale, vaginale, endometriale: impatto sulla fertilità Alberto Revelli (Torino)

14:35-15:00	Disbiosi e gravidanza Nicoletta Di Simone (Milano)
15:00-15:25	Disbiosi: la sfida della candidiasi recidivante vaginale Filippo Murina (Milano)
15:25-15:50	Probiotici pre- e post-operatori e outcome chirurgico Stefano Uccella (Verona)
15:50-16:50	Tavola Rotonda: Disbiosi uroginecologiche e infezioni recidivanti. Con flash sull'igiene intima Moderatori: Nicoletta Di Simone, Filippo Murina
15:50-16:05	Disbiosi intestinale e biofilm patogeni nelle cistiti Daniele Grassi (Modena)
16:05-16:20	Herpes recidivante, HPV vulvovaginale e disbiosi: quale legame Francesco De Seta (Trieste)
16:20-16:35	Microbiota vulvovaginale e perineale: ruolo dell'igiene intima Alice Guarano (Milano)
16:35-16:50	Discussione
16:50-19:05	Tavola Rotonda: Disbiosi, menopausa e impatto clinico Moderatori: Alessandra Graziottin, Francesco De Seta, Stefano Uccella
	Parte prima - Dopo un tumore al seno: come curare la sindrome genitourinaria della menopausa
16:50-17:05	Microbiota vaginale e terapie biofisiche Filippo Murina (Milano)
17:05-17:20	Atrofia, disbiosi vulvovaginale e ossigenoterapia Maggiorino Barbero (Torino)
17:20-17:35	Disbiosi e atrofia vulvovaginale / GSM: ruolo dell'ospemifene Dario Recalcati (Milano)
17:35-17:50	Disbiosi vulvovaginale e riabilitazione uroginecologica Fabiana Giordano (Napoli)
	Parte seconda - Post menopausa: disbiosi e fragilità
17:50-18:05	Disbiosi e fragilità: inquadramento generale Roberta Scairati (Napoli)
18:05-18:20	Diagnostica integrata per sarcopenia e osteopenia Antonio Gianluca Castellaneta (Milano)
18:20-18:35	I probiotici come alleati sistemici anti-fragilità Francesco De Seta (Trieste)
18:35-18:50	Probiotici, integratori e strategie anti-age Alessandra Graziottin (Milano)
18:50-19:05	Discussione
19:05-19:15	Conclusioni e compilazione questionario ECM

Presentazione	<i>Pag. 06</i>
Ringraziamenti	<i>Pag. 09</i>
Microbiota intestinale: dalla ricerca alla rivoluzione nella pratica clinica	<i>Pag. 10</i>
Microbiota intestinale e disendocrinie	<i>Pag. 15</i>
Microbiota intestinale, bioritmi e dolore	<i>Pag. 19</i>
Adolescenti, junk food, disbiosi e policistosi ovarica: quali legami	<i>Pag. 27</i>
Endometriosi e disbiosi	<i>Pag. 39</i>
Microbiota vulvo-vaginale e contraccezione ormonale	<i>Pag. 45</i>
Microbiota vulvovaginale e testosterone: quali relazioni	<i>Pag. 57</i>
Microbiota intestinale e terapie ormonali sostitutive	<i>Pag. 61</i>
Microbiota e genomica	<i>Pag. 65</i>
Microbiota intestinale, vaginale, endometriale: impatto sulla fertilità	<i>Pag. 69</i>
Disbiosi e gravidanza	<i>Pag. 74</i>
Disbiosi: la sfida della candidiasi recidivante vaginale	<i>Pag. 79</i>
Probiotici pre- e post-operatori e outcome chirurgico	<i>Pag. 82</i>
Disbiosi intestinale e biofilm patogeni nelle cistiti	<i>Pag. 86</i>
Herpes recidivante, HPV vulvovaginale e disbiosi: quale legame	<i>Pag. 92</i>
Microbiota vulvovaginale e perineale: ruolo dell'igiene intima	<i>Pag. 96</i>
Microbiota vaginale e terapie biofisiche	<i>Pag. 102</i>
Atrofia vaginale da carenza estrogenica: trattamento coniugato con ossigeno normobarico e acido ialuronico	<i>Pag. 105</i>

**Disbiosi vulvovaginale e sindrome genitourinaria della menopausa:
ruolo dell'ospemifene** *Pag. 109*

Disbiosi vaginale: ruolo della riabilitazione uroginecologica *Pag. 112*

Disbiosi e fragilità nella donna *Pag. 114*

I probiotici come alleati sistemici anti-fragilità *Pag. 119*

Probiotici, integratori e strategie anti-age: focus sui connettivi *Pag. 125*

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

**Microbioma intestinale: evoluzione dei metodi di studio e indicazioni
per il clinico** *Pag. 135*

Microbiota vaginale e disbiosi permissivi *Pag. 143*

**Regolazione del dolore attraverso il microbiota intestinale:
potenziali meccanismi e strategie di intervento** *Pag. 151*

Disbiosi e PCOS: ruolo dell'alfa-lattoalbumina *Pag. 161*

**Dolore genitale e sessuale dopo il parto: il ruolo del timolo
nell'igiene intima** *Pag. 174*