

SINDROME DELLA VESCICA DOLOROSA E DOLORE PELVICO: RUOLO DELL'INTESTINO NEL RIDURRE L'INFIAMMAZIONE CRONICA VESCICALE

Alessandra Graziottin

Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H San Raffaele Renati, Milano
Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus
www.alessandragraziottin.it
www.fondazionegraziottin.org

INTRODUZIONE

Sindrome della vescica dolorosa (*Bladder Pain Syndrome*, BPS) / cistite interstiziale (*Interstitial Cystitis*, IC), vestibolite vulvare / vestibolodinia provocata / vulvodinia (VV/VP/V) e dolore pelvico cronico (*Chronic Pelvic Pain*, CPP) sono patologie frequenti. Spesso presenti in comorbidità, sono ancora poco conosciute, poco diagnosticate, poco e tardivamente curate.

Si calcola ne soffre circa il 10-15% delle donne (e il dato è sicuramente sottostimato) per le quali la BPS/IC, la VV/VP/V e il CPP incidono profondamente sulla qualità della vita, minando la percezione di se stesse, la sicurezza, la vita sessuale e anche il rapporto di coppia.



Fig. 1

Il ritardo diagnostico è causato da molti fattori che variano nella singola donna:

1. **difficoltà a riferire il dolore avvertito nella zona genitale**, durante il rapporto sessuale o semplicemente al contatto con la biancheria intima, per vergogna, imbarazzo, riserbatezza, sperando che si risolva spontaneamente;
2. **scarsa attenzione medica**, sia per poca formazione e cultura specifica su queste problematiche, sia per l'ancora diffusa tendenza a considerare il dolo-

- re nella donna come “psicosomatico” o, di fatto, “inventato”, non reale;
3. **limitata conoscenza**, nel personale sanitario e nella popolazione, su un aspetto fisiopatologico essenziale e generale del dolore: la sua etiologia anzitutto infiammatoria (Graziottin et al 2013, 2014).

PRINCIPALI ASPETTI DELL'INFIAMMAZIONE E DEL DOLORE

Il **dolore acuto** è **nocicettivo** quando è espressione anzitutto di processi infiammatori tissutali riparativi locoregionali. In particolare, l'intensità del dolore è tanto maggiore quanto maggiore è l'infiammazione. L'intensità del dolore rispecchia l'intensità dell'infiammazione, come nella vita reale l'intensità del fumo correla con l'intensità e la gravità dell'incendio.

L'**infiammazione fisiologica** è:

- **finalizzata** (“*resolving*”) a rinnovare periodicamente un tessuto (come succede nell'ovulazione, nella mestruazione e dopo il parto), a riparare un danno in caso di agenti patogeni o traumi, e a ricreare la citoarchitettura e la funzione normale del tessuto;
- **di intensità limitata** al progetto ricostruttivo;
- **di durata limitata** a realizzarlo finché la situazione torna alla normalità con la cosiddetta “*restitutio ad integrum*” degli antichi medici.

Il **dolore** diventa **cronico** quando supera i tre-sei mesi.

L'**infiammazione** diventa progressivamente **patologica** quando:

- **non è più finalizzata**, anzi comporta un progressivo sovvertimento della citoarchitettura e della funzione tissutale;
- **è di intensità variabile, con frequenti riacutizzazioni mestruali** (Graziottin e Zanello 2015), quando la fluttuazione estrogenica premestruale facilita la degranolazione massiccia dei mastociti, con ulteriore liberazione nei tessuti di molteplici fattori, tra cui sostanze vasoattive, citochine infiammatorie, *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF α), *Nerve Growth Factor*. Quest'ultimo causa poi proliferazione e incremento delle terminazioni nervose del dolore (A delta e C) con iperalgesia e allodinia;
- **la durata è cronica**, se non si agisce in modo strutturato, articolato e tempestivo sui fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento che causano e mantengono l'infiammazione e il dolore.

Il **dolore** diventa **neuropatico** e **malattia in sé** quando, oltre alla cronicità, comporta una progressiva infiammazione del sistema nervoso (**neuroinfiammazione**) con variabile coinvolgimento del **Sistema Nervoso Enterico** e del **Sistema Nervoso Centrale**.

Il **Sistema Nervoso Enterico** (SNE) (“*gut-brain*” o “*little brain*”), dal punto di vista evolutivo, è il nostro primo cervello (Yano et al 2015; Landry e Martinov 2017; Muere et al 2018). Il coinvolgimento del SNE è tanto maggiore quanto più la donna soffre di:

- **alterazioni del microbiota intestinale**, causate dagli antibiotici, usati e abusati in caso di cistiti ricorrenti, con disbiosi sempre più difficile da riequilibrare. Questo può aumentare l'aggressività:
 - della **Candida**, con peggioramento dei sintomi intestinali e vulvari, soprattutto;
 - dell'**Escherichia Coli Uropatogeno (UPEC)**, primo agente dei biofilm patogeni endocellulari (IBC) (Graziottin e Zanello 2015). Questi, nascosti e protetti all'interno delle cellule dell'urotelio, cronicizzano l'infiammazione della parete vescicale e il dolore vescicale che alimenta poi la BPS/IC;
- **allergie e intolleranze alimentari**, o franca **celiachia**, che aumentano ulteriormente l'infiammazione della parete intestinale e il dolore addomino-pelvico;
- **sindrome dell'intestino irritabile (Irritable Bowel Syndrome, IBS)**, quadro considerato ancora funzionale e reversibile, caratterizzato da variabile infiammazione della parete intestinale, in comorbidità con l'infiammazione vescicale (BPS/IC) e/o con l'infiammazione vulvare, tipica della vestibolite vulvare che, non diagnosticata e trattata, contribuisce poi alla vulvodinia;
- **malattie croniche intestinali** (come colite ulcerosa e morbo di Crohn).

Nel **Sistema Nervoso Centrale (SNC o "big brain")** si verificano un'**alterazione dei centri del dolore** e una sregolazione progressiva sia della soglia del dolore, sia dei meccanismi di riattivazione neurogena dell'infiammazione e del dolore all'interno del SNC stesso, del SNE e degli organi infiammati periferici.

La varietà di sintomi che contraddistingue la comorbidità fra IBS, VV/VPP/V, BPS/IC – che poi alimentano il dolore pelvico cronico – simula inoltre altre patologie e può trarre in inganno sia la donna che gli specialisti dai quali ci si reca, uno dopo l'altro, anno dopo anno. In questo modo la diagnosi viene ritardata, con il rischio di trattamenti non mirati che non solo non migliorano i sintomi, ma rischiano di peggiorarli e cronicizzarli.

In sintesi: oggi sappiamo che il **dolore è reale, è causato da infiammazione tessutale** e che **una diagnosi precoce e un approccio multidisciplinare sono fondamentali** per arginare il progredire e il perpetrarsi della sintomatologia dolorosa.

COMORBILITÀ LOCOREGIONALI, INFIAMMAZIONE E DOLORE

Circa l'80% delle donne che soffrono di CPP riferisce la concomitante presenza di problemi reumatici, fibromialgia, stanchezza cronica. Soprattutto, come anticipato, di problematiche gastrointestinali, prima fra tutte la sindrome dell'intestino irritabile (IBS), ma anche le allergie e le intolleranze alimentari.

In queste pazienti appare più che mai evidente la stretta correlazione e interazione tra apparato genito-urinario, intestino e cervello, nelle sue due declinazioni di SNE e SNC. I meccanismi e i denominatori comuni includono:

- **fattori anatomici:** l'intestino occupa l'addome, è in stretta vicinanza con la vescica, con l'utero, con le ovaie e con la vagina, e in condizioni patologiche, ossia quando è infiammato e/o mal funzionante, ne condiziona l'ambiente e la funzionalità. La mucosa intestinale infiammata diventa molto più permeabile (fenomeno della *leaky gut syndrome*) e permette un'infiltrazione di batteri che possono aggredire l'epitelio sia a livello vescicale che vaginale. L'alterata e aumentata permeabilità della parete intestinale, inoltre, permette il libero passaggio anche di tossine e allergeni che agiscono come ulteriori *trigger* di infiammazione, potenziandola e sostenendola;
- **fattori fisiopatologici:** l'infiammazione che sottende al dolore è mediata dall'attività dei mastociti (Graziottin et al 2013, 2014), cellule del sistema immunitario che liberano una serie di sostanze pro-infiammatorie a livello dei tessuti. In condizioni normali queste cellule sono essenziali per la difesa del nostro organismo, ma se lo stimolo infiammatorio persiste il mastocita viene continuamente sollecitato (iper-attivazione) e rilascia quantità di NGF (Fattore di Crescita dei Nervi) anche 50 volte superiori alla norma. Ne consegue un'incontrollata proliferazione delle terminazioni nervose del dolore, che è la principale responsabile dell'iperalgisia intensa e persistente riferita dalla donna. Studi molto interessanti evidenziano come nella BPS/IC, nella VV/VP/V, nell'IBS e nel CPP si riscontri un significativo aumento del numero di mastociti degranulati a livello, rispettivamente, della vescica, della vulva e del colon, e come questo correli con l'entità del dolore. In questo insieme di eventi la *leaky gut syndrome* gioca un ruolo fondamentale perché, come già accennato, diventa uno dei più potenti fattori scatenanti dell'iperattività del mastocita, a livello non solo locale ma anche sistemico, riattivando l'infiammazione "dormiente" anche a livello degli organi genitali e scatenando il dolore (Landry e Martinov 2017);
- **fattori neurologici:** intestino (SNE, *gut-brain*) e cervello (SNC) sono collegati da un complesso ed efficiente sistema di neuroni e usano gli stessi neurotrasmettitori, alcuni dei quali vengono prodotti direttamente dai batteri della flora intestinale (Yano et al 2015). Tra questi la più importante è la serotonina, conosciuta anche come l'ormone del buonumore, che è contenuta nell'intestino/SNE per il 90-95%, e solo per il 5-10% nel SNC. Quando l'intestino è infiammato e/o disbiotico, calano i livelli di serotonina sia a livello intestinale che del SNC, e questo spiega perché molto spesso le pazienti che hanno dolore sono depresse. La depressione incrementa inoltre la percezione del dolore (Muere et al 2018).

PROBIOTICI E MODULAZIONE DELL'INFIAMMAZIONE INTESTINALE E DEL DOLORE

La complessità fisiopatologica delle comorbilità che contribuiscono al CPP implica che le terapie da mettere in atto debbano essere multidisciplinari e mirate ad agire sui diversi fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento, con l'obiettivo di ridurre, se non di spegnere, il processo infiammatorio cronico.

Intervenire sul benessere intestinale con probiotici specifici può rivelarsi un approccio valido, efficace e sicuro per ridurre uno degli affluenti critici del fiume del dolore lamentato dalle donne che presentano queste importanti comorbidità.

Nel panorama dei probiotici attualmente a disposizione, un ruolo ben documentato è svolto dall'**Escherichia Coli di Nissle 1917**, un probiotico interessante poiché capace di svolgere specifiche e molteplici azioni utili a ridurre infiammazione intestinale e dolore. Questo probiotico appartiene alla grande famiglia degli Escherichia Coli, ma si comporta da alleato per il microbiota intestinale e la salute dell'intestino e dell'intero corpo, dato che l'intestino è in assoluto l'organo immunocompetente più importante.

E. Coli di Nissle 1917, infatti, ha dimostrato di essere in grado di **modulare il microbiota intestinale in senso antinfiammatorio** (Scaldaferri et al 2017) e di svolgere anche un'**azione antimicrobica diretta** contro i germi patogeni principali responsabili di infezioni ricorrenti delle vie urinarie, tra cui E. Coli uropatogeni, Klebsiella, Proteus e Staphylococco (Mohsin et al 2015).

Allo stesso tempo ricerche *in vitro* dimostrano come questo probiotico sia in grado di intervenire per **ridurre la permeabilità della parete intestinale**, anche in presenza di stimoli infiammatori come $TNF\alpha$ e $INF\gamma$ (Barbara et al 2016). Un'azione di eccellente efficacia biologica, che va a ridurre la *leaky gut syndrome*, bloccando la via al passaggio sia di batteri (possibile responsabile di infezioni anche sistemiche), che di tossine e allergeni, che sostengono e cronicizzano il processo infiammatorio (Alvarez et al 2016).

E. Coli Nissle 1917 interviene anche direttamente sul processo infiammatorio, **stimolando il rilascio di citochine antinfiammatorie** (IL-10) e **riducendo la liberazione di citochine pro-infiammatorie** (IL-2, $TNF\alpha$, $INF\gamma$, IL-8). Questo gli permette di funzionare da potente antinfiammatorio naturale, efficace e privo di effetti collaterali, tanto da essere equiparato alla mesalazina nella terapia di mantenimento della colite ulcerosa (Losurdo et al 2015).

Recentissime e interessantissime pubblicazioni, infine, evidenziano come E. Coli Nissle 1917 sia anche capace di **produrre e rilasciare un lipopeptide ad azione analgesica e antidolorifica**, in grado di interagire con i recettori GABA-ergici e di **ridurre la percezione dolorosa viscerale** (Pérez-Berezo 2017).

In margine, merita segnalare che il dolore pelvico cronico (CPP), pur essendo una patologia che colpisce prevalentemente le donne, riguarda oggi anche un sempre maggior numero di uomini, soprattutto quelli che soffrono di prostatite abatterica ricorrente (Arora et al 2017). Questo evidenzia ancor maggiormente la radice infiammatoria comune di tutte queste patologie e la necessità di trovare delle strategie terapeutiche efficaci con approcci multidisciplinari condivisi.

CONCLUSIONI

Le diverse sindromi dolorose qui brevemente esaminate che concorrono al dolore pelvico cronico (IBS, BPS/IC, VV/VP/V) necessitano di una visione strategica, capace di leggere i denominatori comuni del processo infiammatorio che sottende il dolore.

Considerate le sue peculiari attività, l'E. Coli Nissle 1917 si rivela un probiotico potenzialmente molto utile per interrompere il circolo vizioso del peggioramento dello stato infiammatorio a carico della parete del colon, riducendo quindi uno degli affluenti più potenti del grande fiume del dolore pelvico cronico.

Data inoltre la sua capacità di antagonizzare l'Escherichia Coli uropatogeno (UPEC), l'E. Coli di Nissle è in grado di ridurre anche il quadro infiammatorio vescicale, agendo sui biofilm patogeni endouroteliali, riducendo così un altro affluente del dolore pelvico cronico.

Bibliografia

- Alvarez CS, Badia J, Bosch M, Giménez R, Baldomà L. Outer Membrane Vesicles and Soluble Factors Released by Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 and Commensal ECOR63 Enhance Barrier Function by Regulating Expression of Tight Junction Proteins in Intestinal Epithelial Cells. *Front Microbiol.* 2016 Dec 15;7:1981. doi: 10.3389/fmicb.2016.01981. eCollection 2016.
- Arora HC, Eng C, Shoskes DA. Gut microbiome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Ann Transl Med.* 2017 Jan;5(2):30. doi: 10.21037/atm.2016.12.32
- Barbara G, Stanghellini V, Barbaro MR, Dino P, Carapelle M, Cremon C. Su1215 Escherichia coli Nissle 1917 Reinforces Intestinal Epithelial Barrier and Prevents Permeability Alterations Induced by Cytokines and PAR-2 Activation: An In Vitro Study *Gastroenterology*, Vol. 150, Issue 4, S498; Poster presentation DDW Congress 2016
- Graziottin A, Skaper S, Fusco M. Inflammation and chronic pelvic pain: a biological trigger for depression in women? *Journal of Depression & Anxiety*, 2013, 3: 142-150. doi:10.4172/2167-1044.1000142
- Graziottin A, Skaper S, Fusco M. Mast cells in chronic inflammation, pelvic pain and depression in women. *Gynecol Endocrinol.* 2014 Jul;30(7):472-7. doi: 10.3109/09513590.2014.911280. Epub 2014 May 8
- Graziottin A, Zanella P.P. Pathogenic biofilms: their role in recurrent cystitis and vaginitis (with focus on D-mannose as a new prophylactic strategy) In: Studd J, Seang L.T, Chervenak F.A. (Eds), *Current Progress in Obstetrics and Gynaecology*, Vol. 3, Second Edition, Kothari Medical, Mumbai, 2015, p. 218-238
- Landry J, Martinov T. Repeated hapten exposure induces persistent tactile sensitivity in mice modeling localized provoked vulvodynia. *PLoS One.* 2017 Feb 3; 12(2)
- Losurdo G, Iannone A, Contaldo A, Ierardi E, Di Leo A, Principi M. Escherichia coli Nissle 1917 in Ulcerative Colitis Treatment: Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2015 Dec;24(4): 499-505.
- Mohsin M, Guenther S, Schierack P, Tedin K, Wieler LH. Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 reduces growth, Shiga toxin expression, release and thus cytotoxicity of enterohemorrhagic Escherichia coli. *Int J Med Microbiol.* 2015 Jan;305(1):20-6.
- Muere A, Tripp DA, Nickel KL, Nordling J et al. Depression and Coping Behaviors Are Key Factors in Understanding Pain in Intestinal Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Pain Manag Nurs.* 2018, Feb 28 doi: 10.1016
- Pérez-Berezo T, Pujo J, Martin P, Cenac N et al. Identification of an analgesic lipopeptide produced by the probiotic Escherichia coli strain Nissle 1917 *Nat Commun.* 2017 Nov 3;8(1):1314. doi: 10.1038/s41467-017-01403-9
- Scaldaferrì F, Gasbarrini A et al. P115 Escherichia coli Nissle 1917 modulate gut microbiota composition in ulcerative colitis patients Poster presentation: Basic Science; ECCO Congress 2017
- Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Hsiao EY et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.* 2015 Apr 9;161(2):264-76

PATOLOGIE GINECOLOGICHE BENIGNE E DOLORE:



come scegliere
il meglio fra terapie
mediche
e chirurgiche

MILANO
25 MAGGIO 2018

**ATTI E APPROFONDIMENTI
DI FARMACOLOGIA**

a cura di Alessandra Graziottin

8.00 - 8.45 Registrazione

8.45 - 9.00 Apertura dei lavori

Letture magistrali

9.00 - 9.30

L'adolescente con dolore ginecologico: quando la prima scelta è la terapia medica

Vincenzina Bruni (Firenze)

Introducono: Alessandra Graziottin (Milano)

e Vincenzo Stanghellini (Bologna)

**09.30
11.00**

Il dolore mestruale e pelvico nella donna giovane: la prospettiva chirurgica

Moderatori: Filippo Murina (Milano) e Rodolfo Siritto (Genova)

9.30-9.50

Neuroanatomia pelvica e implicazioni chirurgiche

Marcello Ceccaroni (Verona)

9.50-10.10

Dolore pelvico nell'adolescente: quando la prima scelta è chirurgica

Mario Meroni (Milano)

10.10-10.30

I trigger anorettali del dolore pelvico

Aldo Infantino (Pordenone)

10.30-10.45

Discussione

10.45-11.00

Coffee Break

Letture magistrali

**11.00
12.00**

11.00-11.30

Cervello viscerale e dolore: il ruolo dell'intestino

Vincenzo Stanghellini (Bologna)

Introducono: Alessandra Graziottin (Milano)

e Riccardo Torta (Torino)

11.30-12.00

Letture magistrali

Endometriosi: il punto sul dolore e gli errori da non commettere

Edgardo Somigliana (Milano)

Introducono: Vincenzina Bruni (Firenze) e

Mario Meroni (Milano)

**12.00
13.15**

Endometriosi e dolore: come scegliere fra terapia medica e terapia chirurgica

Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano) e Aldo Infantino (Pordenone)

12.00-12.20

Strategie terapeutiche di nuova generazione e protezione della fertilità

Stefano Luisi (Siena)

12.20-12.40

Prevenzione delle complicanze nella chirurgia per endometriosi

Marcello Ceccaroni (Verona)

12.40-13.00

Endometriosi e sessualità, fra omissioni diagnostiche e opportunità terapeutiche

Alessandra Graziottin (Milano)

13.00-13.15

Discussione

13.15-14.00 Lunch

Lettura magistrale

14.00
14.30

14.00-14.30 Contraccezione estroprogestinica e sintomi mestruali: impatto sulla salute della donna

Franca Fruzzetti (Pisa)

*Introducono: Alessandra Kustermann (Milano)
e Stefano Luisi (Siena)*

14.30
15.40

Fibromi uterini: strategie di personalizzazione terapeutica

Moderatori: Franca Fruzzetti (Pisa) e Alessandra Graziottin (Milano)

14.30-14.50 Fibromi uterini e infertilità

Alessandro Fasciani (Genova)

14.50-15.10 Fibromatosi uterina: ruolo della miolisi in radiofrequenza

Rodolfo Sirito (Genova)

15.10-15.30 Fibromatosi uterina fra progetti di vita e bivi terapeutici

Alessandra Graziottin (Milano)

15.30-15.40 Discussione

15.40
18.00

Il dolore pelvico, vulvare e vaginale: prospettive terapeutiche

*Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Filippo Murina (Milano)
e Vincenzo Stanghellini (Bologna)*

15.40-16.00 Dolore pelvico neuropatico, tra sistema nervoso centrale e cervello viscerale: quali terapie farmacologiche?

Riccardo Torta (Torino)

16.00-16.20 Dolore da candida, herpes e flogosi croniche vulvovaginali: dalla diagnosi ai protocolli terapeutici

Filippo Murina (Milano)

16.20-16.40 Dolore vulvo-vaginale, atrofia vulvo-vaginale e comorbilità sessuali, proctologiche, vescicali, sistemiche: terapie farmacologiche su indicazioni del Progetto Vu-Net

Alessandra Graziottin (Milano)

16.40-17.00 Dolore vulvare e disfunzione del pavimento pelvico: dalla semeiotica alle scelte fisioterapiche

Arianna Bortolami (Padova)

17.00-17.30 Discussione plenaria

17.30-18.00 Conclusioni

*Alessandra Graziottin (Milano), Rodolfo Sirito (Genova)
e Vincenzo Stanghellini (Bologna)*

18.00

Test ECM

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

- Acido alfa-lipoico e omega-3 nel trattamento del dolore vulvare: razionale ed evidenze cliniche *Pag. 79*
- Salute vaginale di donne in postmenopausa con assunzione di un nutraceutico contenente equolo *Pag. 84*
- Sindrome della vescica dolorosa e dolore pelvico: ruolo dell'intestino nel ridurre l'infiammazione cronica vescicale *Pag. 91*
- Ospemifene: an alternative option for the treatment of vulvovaginal atrophy *Pag. 97*