

DOLORE DA CANDIDA, HERPES E FLOGOSI CRONICHE VULVOVAGINALI: DALLA DIAGNOSI AI PROTOCOLLI TERAPEUTICI

Filippo Murina

Responsabile Servizio di Patologia del Tratto Genitale Inferiore U.O. Ostetricia e Ginecologia
Osp. V. Buzzi, Università di Milano

INTRODUZIONE

L'International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, l'International Society for the Study of Women's Sexual Health e l'International Pelvic Pain Society hanno recentemente rivisto la terminologia corrente del dolore vulvare, sulla base dell'incremento significativo di studi clinico-sperimentali di alta qualità pubblicati nell'ultimo decennio (Bornstein et al 2016).

È stato introdotto il concetto di **dolore vulvare** conseguente a una **causa chiaramente identificabile**. Quando l'origine del *discomfort* vulvare non è chiaramente riconoscibile, si pone la diagnosi di **vulvodinia**, dove il dolore vulvare deve avere una durata di almeno 3 mesi e nella quale sono presenti fattori potenzialmente associati, che a vario titolo rappresentano elementi eziopatogenetici della malattia, orientandone l'approccio di cura.

Una moderna visione del dolore vulvare e della vulvodinia, derivante da un'attenta lettura fisiopatologica del problema, può essere riassunta nei seguenti tre elementi:

- la caratterizzazione ed evoluzione del dolore vulvare;
- le peculiarità del dolore in relazione alle varie fasi di vita della donna;
- la multifattorialità.

Le infezioni vulvo-vaginali sono tra gli elementi più importanti di genesi e persistenza del dolore vulvare e della vulvodinia. Differenti sono gli elementi eziologici e clinici che identificano un dolore vulvare, in particolar modo quando i disturbi sono correlati a patologie vulvari di origine infettiva o immunomediata, nelle quali le lesioni cutanee e mucose sono patognomoniche di un'evidente diagnosi clinica.

INFEZIONI VULVOVAGINALI E DOLORE VULVARE

Una delle problematiche più frequenti nell'**infanzia** è la presenza d'infezioni vulvo-vaginali. In questi casi i germi maggiormente rappresentati sono l'**E. Coli** e lo **Streptococco Beta emolitico**, e il *reservoir* intestinale appare una fonte rilevante del problema. L'abuso di antibiotici espone la bambina a un sovvertimento dell'equilibrio microbiologico intestinale, che contribuisce alla persistenza della malattia. Inoltre, è stato dimostrato come i batteri possano agire

direttamente nei confronti dei nocicettori indipendentemente dalla loro azione infiammatoria.

Clinicamente è possibile assistere a un passaggio da sintomi di prurito e *discomfort*, con una chiara obiettività, a un bruciore e disuria dove l'eritema vestibolare è l'unico aspecifico elemento di rilievo.

La candidosi vulvo-vaginale è una delle affezioni più comuni per le donne di ogni età. Il 70-75% circa delle donne, in particolare in età fertile, sperimenta almeno una volta nella propria vita un'infezione vulvo-vaginale da *Candida* (VVC), ed il 40-50% di queste va incontro ad una recidiva (Sobel 2007). Il 15-20% circa delle infezioni acute evolve in una forma di vulvo-vaginite da *Candida* ricorrente (RVVC), caratterizzata da quattro o più episodi in un anno (Cassone 2015). *Candida albicans* è un microrganismo con una straordinaria capacità di adattarsi a diverse nicchie ambientali. Le proprietà uniche del micete ne consentono la duplice vita sia come **commensale** che come **patogeno opportunist**. Questa dualità ha una corrispondenza morfologica nella capacità della *C. albicans* di subire un cambiamento da una forma rotonda ovoidale tipica della cellula di lievito (blastospora-Y), a una caratterizzata da un micelio ifale (pseudoifale-H) (Muzny e Schwabke 2004). La transizione dimorfica è di estrema rilevanza per la patogenicità della *C. albicans*. Ci sono prove sufficienti che la forma Y è principalmente associata con il commensalismo, mentre **la forma H è associata alla patogenicità**. Nella forma Y, *C. albicans* si trova nell'intestino e in vagina in oltre il 50% dei soggetti asintomatici sani, mentre la forma H è sempre stata ritrovata in campioni patologici ottenuti da tessuti invasi dal micete, compresi quelli delle **donne con VVC o RVVC**. La forma di commensalismo Y è tollerata dall'ospite, e mantenuta a bassi livelli sulla superficie dell'epitelio vaginale da una varietà di meccanismi che inibiscono la transizione alla forma H. Le donne con forme di candidosi acuta occasionale si distinguono da quelle con RVVC per fattori legati all'ospite ed all'agente infettante, il che incide profondamente sulle strategie di cura da adottare. I fattori che determinano il viraggio tra una forma sporadica di VVC a una RVVC sono ancora poco definiti. Una piccola frazione di recidive può essere dovuta alla persistenza di fattori predisponenti (diabete, immunodepressione, gravidanza, etc.), ma nella maggior parte dei casi la RVVC si verifica in donne senza fattori di rischio noti.

Nella **VVC** la sintomatologia pruriginosa è sovente a rapida insorgenza, particolarmente intensa con eritema ed edema dei genitali esterni, accompagnato talora da una fine desquamazione epiteliale con elementi microfollicolari periferici. Si possono associare bruciore e dispareunia superficiale, come pure una disuria postmizionale legata al bruciore generato dal passaggio delle urine sui tessuti vulvari infiammati. Le secrezioni vaginali possono essere dense con un caratteristico aspetto di tipo caseoso. Il prurito e la leucorrea sono elementi tipici della forma acuta di vulvovaginite micotica, malgrado ciò questi non devono essere considerati elementi specifici e sufficienti a porre diagnosi di infezione da candida; in particolare il prurito è un criterio predittivo dell'infezione solo nel 38% delle pazienti (Anderson et al 2004).

Nella **RVVC** la sintomatologia pruriginosa è sempre elemento di primo piano, anche se meno eclatante ma non per questo meno frustrante e debilitante. Il bruciore e la dispareunia rivestono maggior importanza anche per un'obiettività differente rispetto alle candidosi vulvovaginali acute. Il quadro clinico può essere rappresentato da un eritema diffuso del vestibolo vaginale, piccole labbra e solco interlabiale, con erosioni confluenti nelle piccole labbra, microvescicolazioni delimitate da un "orletto" biancastro, parzialmente desquamante, lateralmente al confine con le grandi labbra. La leucorrea, quando presente, non è particolarmente abbondante ed è acquosa o finemente densa ed omogenea. È appena evidenziabile all'introito vaginale. Talora l'unico elemento obiettivo è confinato ad un eritema, aspecifico, in particolare in corrispondenza del solco interlabiale.

L'**herpes genitale** è un'infezione relativamente comune causata rispettivamente da *herpes simplex virus* (HSV) tipo uno o due (HSV-1, HSV-2), ed è comunemente acquisito tramite l'attività sessuale. L'HSV infetta tipicamente le cellule epiteliali della cute e delle mucose attraverso microabrasioni, per poi avere un tragitto retrogrado lungo i nervi sensoriali fino ai gangli delle radici nervose, dove avviene la replicazione virale (Garland et al 2014).

Periodicamente il virus può riattivarsi dallo stato latente, con trasferimento anterogrado dai gangli sensoriali alla periferia (pelle o mucose), ricreando l'infezione conclamata sintomatica. Nella prima fase di estrinsecazione dell'infezione in sede genitale, possono essere presenti eritema ed edema, con un progressivo incremento della sintomatologia dolorosa. Successivamente compaiono formazioni vescicolari di breve durata, che lasciano spazio a lesioni ulcerative a variabile diffusione, tipicamente delimitate da un alone eritematoso con un fondo siero-purulento. Queste lesioni sono particolarmente dolorose alla palpazione, e possono confluire in lesioni ulcerative ad ampia estensione.

CANDIDIASI RECIDIVANTE E VESTIBOLODINIA

La candidosi vulvovaginale è, tra le infezioni, quella che ha una maggiore rilevanza nelle genesi della vestibolodinia e del dolore vulvare. Oltre il 70% delle pazienti con vulvodinia presenta in anamnesi una storia di candidosi ricorrente prima della comparsa del dolore vulvare.

Interessanti studi sperimentali hanno dimostrato come il dolore vulvare conseguente a un'alterazione delle terminazioni nervose vestibolari sia preceduto da un'esposizione prolungata o ripetuta del micete (Farmer et al 2011); inoltre il prelievo biotipico selettivo di fibroblasti in aree vestibolari dolorose rispetto a zone vulvari adiacenti non iperalgiche evidenzia un incremento di citochine infiammatorie dopo esposizione ad estratti micotici (Foster et al 2015). Si è osservato, inoltre, che queste pazienti presentano una ridotta capacità nel controllare l'azione della *Candida albicans*, dovuta a un polimorfismo nel gene che codifica la *mannose-binding lectine* (MBL), una proteina antimicrobica prodotta dal sistema immunitario (Babula et al 2008).

Clinicamente, dopo una fase di prurito ricorrente la paziente tende a lamentare bruciore, dolore e dispareunia persistente, nella quale l'obiettività è confinata a un'ipersensibilità al tocco con l'apice di un *cotton fioc* (*swab test*), elemento patognomonico della vestibolodinia.

Il dolore vulvare a questo punto è virato da acuto a cronico, e infine a neuropatico, dove l'evento scatenante legato alla candidiasi non è più necessario ad automantenere l'alterata sensazione nocicettiva vestibolare (Graziottin e Murina 2017).

CONCLUSIONI

Il **dolore vulvare** è conseguente a una **causa chiaramente identificabile**. Quando l'origine del *discomfort* vulvare non è chiaramente riconoscibile, si pone la diagnosi di **vulvodinia**, dove il dolore vulvare deve avere una durata di almeno 3 mesi e nella quale sono presenti fattori potenzialmente associati, che a vario titolo rappresentano elementi eziopatogenetici della malattia, orientandone l'approccio di cura.

Agenti infettivi possono essere causa predisponente, precipitante e/o di mantenimento del dolore vulvare. Le infezioni da *Candida* possono contribuire sia al dolore vulvare acuto, sia alla vulvodinia, attraverso un meccanismo di iperreattività immuno-allergica. Altri agenti infettivi devono essere considerati con molta attenzione nella diagnosi differenziale del dolore vulvare.

Bibliografia

- Anderson MR, Klink K, Cohrsen A. Evaluation of vaginal complaints. JAMA 2004; 291: 1368-79.
- Babula O, Linhares IM, Bongiovanni AM, Ledger WJ, Witkin SS. Association between primary vulvar vestibulitis syndrome, defective induction of tumor necrosis factor-alpha, and carriage of the mannose-binding lectin codon 54 gene polymorphism. Am J Obstet Gynecol 2008;198:101.e1-4.
- Bornstein J, Goldstein AT, Stockdale CK, Bergeron S, Pukall C, Zolnoun D, Coody D. 2015 ISSVD, ISSWSH, and IPPS Consensus Terminology and Classification of Persistent Vulvar Pain and Vulvodynia. J Sex Med. 2016;13:607-612
- Cassone A. Vulvovaginal *Candida albicans* infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects. BJOG. 2015 May;122(6):785-94. doi: 10.1111/1471-0528.12994. Epub 2014 Jul 23.
- Farmer MA, Taylor AM, Bailey AL, Tuttle AH, MacIntyre LC, Milagrosa ZE, et Al. Repeated vulvovaginal fungal infections cause persistent pain in a mouse model of vulvodynia. Sci Transl Med 2011;3:101ra91
- Foster D, Falsetta M, Woeller C, Pollock S, Song K, Bonham A, et Al. Site-specific mesenchymal control of inflammatory pain to yeast challenge in vulvodynia afflicted and pain-free women. Pain 2015;156:386-96
- Garland SM, Steben M, Genital herpes, Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.07.015>
- Graziottin A, Murina F. Vulvar pain from childhood to old age. Springer Verlag 2017
- Muzny CA, Schwabke JR. Biofilms: An Underappreciated Mechanism of Treatment Failure and Recurrence in Vaginal Infections. J Infect Dis. 2004;170:1566-1569.
- Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. Lancet. 2007 Jun 9;369(9577):1961-71

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

Lettura magistrale

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

Lecture 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 Lettura magistrale
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 comorbidità 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

Prefazione	<i>Pag. 07</i>
Neuroanatomia pelvica e implicazioni chirurgiche	<i>Pag. 08</i>
Dolore pelvico nell'adolescente, quando la prima scelta è chirurgica	<i>Pag. 09</i>
I trigger anorettali del dolore pelvico	<i>Pag. 15</i>
Cervello viscerale e dolore: il ruolo dell'intestino	<i>Pag. 21</i>
Endometriosi: nuove strategie terapeutiche e fertilità	<i>Pag. 27</i>
Prevenzione delle complicanze nella chirurgia per endometriosi	<i>Pag. 34</i>
Endometriosi e sessualità, fra omissioni diagnostiche e opportunità terapeutiche	<i>Pag. 35</i>
Contraccezione estroprogestinica e sintomi mestruali: impatto sulla salute della donna	<i>Pag. 40</i>
Miomi e fertilità	<i>Pag. 44</i>
Miolisi in radiofrequenza: ablazione mirata dei miomi per via transvaginale, isteroscopica e laparoscopica - In singolo o multi-accesso	<i>Pag. 52</i>
Fibromatosi uterina fra progetti di vita e bivi terapeutici	<i>Pag. 56</i>
Dolore da candida, herpes e flogosi croniche vulvovaginali: dalla diagnosi ai protocolli terapeutici	<i>Pag. 61</i>
Vu-Net: Dati preliminari del primo Progetto italiano per lo studio e la formazione medica sul dolore vulvare	<i>Pag. 65</i>
Dolore vulvare e disfunzione del pavimento pelvico: dalla semeiotica alle scelte fisioterapiche	<i>Pag. 71</i>