

Dolore vulvare e dolore intestinale

Vincenzo Stanghellini

Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna

Introduzione

Il **dolore addominale** è la **principale causa di accesso al pronto soccorso** degli ospedali italiani, **dopo i traumatismi agli arti** (Caporale et al, 2016), e nella maggior parte dei casi non se ne identifica alcuna causa organica. Ciò non deve stupire, dal momento che il dolore è uno dei sintomi più preoccupanti che induce i pazienti a ricercare l'aiuto sanitario e che l'addome è una delle principali sedi di dolore cronico o ricorrente, soprattutto nei soggetti di sesso femminile. I dolori addominali originano nella stragrande maggioranza di casi dall'apparato genitale femminile o dall'intestino, e questi due tipi di dolore spesso si intrecciano sia in termini di manifestazioni cliniche che di meccanismi fisiopatologici. In particolare il **dolore viscerale**, indipendentemente dalla sede di origine, ha alla base l'**infiammazione**.

Meccanismi genetici, ormonali e ambientali sembrano concorrere nel determinismo della **reazione infiammatoria** che induce, mediante il rilascio di numerosi mediatori, la stimolazione di terminazioni nervose sensoriali a loro volta responsabili sia dell'**attivazione della via spino-talamica**, con conseguente percezione dei sintomi dolorosi, sia dell'attivazione di **archi riflessi locali** responsabili di **modificazioni funzionali d'organo**, prima fra tutte la **contrazione muscolare**, intesa primordialmente come meccanismo di difesa, ma causa a sua volta di ulteriore dolore.

Fisiopatologia del dolore intestinale

Per comprendere il meccanismo fisiopatologico del dolore, e quindi indirizzare nel modo corretto l'approccio terapeutico, è necessario prendere in considerazione tre fattori che costituiscono nel loro insieme la barriera anatomico-microbiologico-funzionale sia intestinale che vaginale:

- 1) **il contenuto luminale;**
- 2) **la barriera mucosa cellulare vera e propria;**
- 3) **il sistema immunitario di sotto-mucosa.**

Dolore intestinale e vulvare sono caratterizzati da **meccanismi fisiopatologici tanto simili** che studi condotti mediante microscopia

elettronica nella mucosa intestinale di pazienti con sindrome dell'intestino irritabile (irritable bowel syndrome, IBS) e nella mucosa vaginale di pazienti con vestibolite vulvare hanno dimostrato in entrambi i casi la presenza di un ricco **infiltrato infiammatorio con numerosi mastociti** in prossimità di terminazioni nervose che "germogliano" (sprouting) quasi fossero attratte dalla presenza di queste cellule e dalla relativa liberazione dei numerosi mediatori infiammatori che le caratterizzano (Barbara e Stanghellini, 2009). In assenza di cause organiche, sistemiche o metaboliche, i dolori addominali associati a modificazioni dell'alvo vengono indicati sotto la sigla IBS.

Nei paesi industrializzati, la **sindrome dell'intestino irritabile** ha una **prevalenza del 10-20%**, a seconda delle definizioni adottate, e rappresenta la patologia del tratto gastrointestinale di più frequente riscontro nella pratica clinica. L'IBS è una sindrome multifattoriale di cui si iniziano a identificare i meccanismi eziopatogenetici. Accanto ai tre meccanismi fisiopatologici principali classicamente riconosciuti, quali i **disturbi della sfera psicologica**, le **alterazioni dell'attività motoria gastrointestinale** e della **sensibilità viscerale** (la cosiddetta ipersensibilità viscerale), studi recenti hanno permesso di identificare la partecipazione di numerosi meccanismi cellulari e molecolari. Questi riguardano **polimorfismi genetici**, pregressi episodi di **gastroenterite infettiva**, **alterazioni dei neurotrasmettitori gastrointestinali**, **della flora batterica** (o microbiota), **della barriera intestinale e del sistema immunitario di mucosa** (Barbara et al, 2011).

L'interesse suscitato dal possibile ruolo dell'attivazione immunitaria della sottomucosa intestinale nella patogenesi dell'IBS è scaturito da una serie di osservazioni:

- a) fino a un terzo dei pazienti affetti da **gastroenterite infettiva** può sviluppare **sintomi digestivi persistenti** in seguito a un episodio acuto di gastroenterite infettiva (il cosiddetto IBS post-infettivo) (Cremon et al, 2014);
- b) i **mediatori dell'infiammazione** o dell'immunità possono alterare sia **l'attività motoria intestinale** sia la **sensibilità viscerale** (meccanismi fisiopatologici alla base dell'IBS) (Barbara e Stanghellini, 2009);
- c) **sintomi digestivi** compatibili con la diagnosi di IBS si manifestano in elevate percentuali di pazienti affetti da manifestazioni intestinali infiammatorie classiche, e in particolare nel 33% dei pazienti affetti da colite ulcerosa in remissione e nel 33-56% dei casi di pazienti affetti da colite microscopica (Barbara et al, 2014).

Tali dati suggeriscono che **l'attivazione immunitaria**, anche se di basso grado e limitata alla mucosa, potrebbe essere considerata un meccanismo fondamentale nella fisiopatologia della sintomatologia gastrointestinale lamentata dai pazienti affetti da IBS. Un'altra importante osservazione

riguarda il fatto che circa il 50% dei pazienti affetti da IBS arruolati presso un centro di riferimento per le malattie gastroenterologiche presentano un aumento dell'infiltrato immunitario a livello della mucosa colica. Tuttavia, rispetto ad altre note condizioni infiammatorie croniche intestinali, quali la colite microscopica o la colite ulcerosa, tale infiltrato immunitario è identificabile in circa il 50% dei pazienti, risulta, come atteso, di entità significativamente inferiore ed è caratterizzato da **un infiltrato prevalente mastocitario**, ed in parte **T-linfocitario**.

Altre importanti osservazioni riguardano la dimostrazione di un'alterazione della risposta immunitaria sistemica, riscontrabile in un sottogruppo di pazienti con IBS. In particolare, tali studi hanno dimostrato un'aumentata prevalenza di cellule T citotossiche CD8+ e di cellule B circolanti, di anticorpi circolanti diretti contro la flagellina (proteina costituente i flagelli dei batteri) e di citochine pro-infiammatorie plasmatiche, sieriche, o rilasciate da cellule mononucleate ematiche, quali le citochine IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IL-8. Negli ultimi anni l'attenzione è stata rivolta al **ruolo dei mastociti** e dei loro **mediatori**, che sembrano poter essere coinvolti nella disfunzione sensoriale-motoria presente nell'IBS.

Numerosi sono i motivi a supporto di questa ipotesi:

- 1) un maggior numero di **mastociti** è stato riscontrato nella **mucosa colica** e del **piccolo intestino** e del colon di alcuni sottogruppi di pazienti con IBS;
- 2) nell'intestino umano i **mastociti** si trovano a stretto contatto con l'innervazione presente a livello della mucosa e, una volta attivati, sono in grado di rilasciare un'ampia gamma di mediatori che possono determinare un **aumento dell'eccitabilità** sia dei **neuroni enterici intrinseci**, che regolano la motilità e la secrezione, sia dei **neuroni afferenti estrinseci**, che veicolano informazioni anche di natura algogena al sistema nervoso centrale;
- 3) il numero di mastociti attivati in prossimità delle fibre nervose presenti a livello della mucosa colica correla sia con la **severità** che con la **frequenza** del dolore addominale nei pazienti con IBS, ad ulteriore riprova di un ruolo di tali cellule nella genesi della sintomatologia lamentata dai pazienti con IBS. Il ruolo dei mastociti nella fisiopatologia dell'IBS è anche supportato da alcuni trial clinici che hanno dimostrato l'**efficacia di farmaci antinfiammatori** (Barbara et al, 2016) e **stabilizzatori dei mastociti nei pazienti con IBS** (Cremon et al, 2017). Altri approcci terapeutici si basano sulla modificazione dei contenuti intestinali, sia attraverso suggerimenti dietetici sia mediante l'uso di prebiotici, probiotici, simbiotici o eubiotici (Barbara et al, 2012). A quest'ultima categoria appartiene l'antibiotico non assorbibile rifaximina, che selettivamente riduce la percentuale di germi patogeni salvaguardando specie batteriche "antinfiammatorie" che risultano spontaneamente resistenti al farmaco (Ponziani et al, 2016).

Un'attenzione crescente viene posta al ruolo della **barriera mucosa intestinale** che esercita un ruolo chiave nel rapporto tra ospite ed ambiente esterno (Barbara et al, 2012). La barriera intestinale è composta da varie componenti:

- 1) due strati di muco progressivamente più compatto a mano a mano che si avvicina alla superficie luminale degli enterociti;
- 2) il tessuto cilindrico semplice vero e proprio degli enterociti;
- 3) un complesso sistema di proteine trans-membrana che costituiscono le giunzioni strette, localizzate nella porzione apicale della membrana laterale delle cellule epiteliali;
- 4) il flusso ematico di mucosa che mantiene vitale la barriera stessa.

L'occludina e le claudine, interagendo con le proteine zonula occludens (ZO), a loro volta legate all'actina del citoscheletro, regolano la permeabilità paracellulare. In condizioni normali la barriera intestinale consente solo a piccole quantità di molecole antigeniche di attraversare la mucosa e quindi di interagire con il sistema immunitario. Diversamente, un'alterata funzione di barriera permette il passaggio di una maggiore quantità di antigeni che, a loro volta, sono in grado di attivare un processo immunitario che può danneggiare la mucosa.

Esistono evidenze sia *in vivo* che *in vitro* che i pazienti affetti da **IBS** presentano **un'alterata permeabilità intestinale**, con conseguente **attivazione immunitaria**. In particolare, è stato dimostrato *in vitro* che i pazienti affetti da IBS presentano un aumento significativo della permeabilità paracellulare a livello della mucosa colica, indipendentemente dalle caratteristiche dell'alvo. Alla base di tale aumentata permeabilità intestinale potrebbero esservi alterazioni molecolari a carico dei complessi giunzionali, o "tight junctions", in particolare della proteina ZO-1. Inoltre, il sopranatante ottenuto nei pazienti con IBS, appositamente messo in coltura su cellule di derivazione umana Caco-2, ha determinato un incremento della loro permeabilità paracellulare e una consensuale riduzione molecolare dell'espressione dell'mRNA per ZO-1. Tale **incrementata permeabilità paracellulare** è risultata correlarsi in maniera significativa con il **sintomo cardine** dell'IBS, il **dolore addominale**.

Tutti questi dati supportano l'ipotesi di un possibile ruolo dell'alterata permeabilità della barriera intestinale nella fisiopatologia e nella genesi dei sintomi dei pazienti affetti da IBS. Tali dati, successivamente confermati da altri autori, hanno trovato ulteriore riscontro in uno studio recentemente pubblicato (Vivinus-Nébot et al, 2012) che ha valutato il ruolo dei fattori allergici nei pazienti affetti da IBS, correlando questo aspetto con la severità della sintomatologia, la permeabilità paracellulare intestinale, l'infiltrato mastocitario e il rilascio spontaneo di triptasi (mediatore mastocitario) a livello della mucosa colica. Gli autori hanno dimostrato che un'aumentata attività mastocitaria a livello intestinale, con il conseguente maggior rilascio spontaneo a tale livello di fattori solubili, quale la triptasi (che si può ipotizzare possa ulteriormente incrementare la permeabilità

della mucosa colica), può influenzare la severità della sintomatologia dei pazienti con IBS, soprattutto di quelli con un'importante diatesi allergica.

E' ipotizzabile che **meccanismi allergici** siano frequentemente coinvolti nell'attivazione mastocitaria e/o eosinofila della mucosa del canale gastrointestinale, ma la penetranza diagnostica dei test oggi disponibili è sub ottimale e le nostre conoscenze in tale ambito restano altamente insufficienti.

Conclusioni

Dolore intestinale e dolore pelvico/vulvare condividono simili meccanismi patogenetici. Una quantità crescente di dati scientifici suggerisce l'implicazione dell'attivazione immunitaria di sottomucosa alla base di tali condizioni cliniche. La comprensione dei meccanismi fisiopatologici ha già portato a importanti modificazioni dell'approccio terapeutico a tali quadri patologici, che nel passato non erano appropriatamente diagnosticati, né trattati.

Bibliografia

- Barbara G, Cremon C, Annese V, Basilisco G, Bazzoli F, Bellini M, Benedetti A, Benini L, Bossa F, Buldrini P, Cicala M, Cuomo R, Germanà B, Molteni P, Neri M, Rodi M, Saggiaro A, Scribano ML, Vecchi M, Zoli G, Corinaldesi R, Stanghellini V. Randomised controlled trial of mesalazine in IBS. *Gut*. 2016;65:82-90
- Barbara G, Cremon C, Carini G, Bellacosa L, Zecchi L, De Giorgio R, Corinaldesi R, Stanghellini V. The immune system in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:349-59.
- Barbara G, Cremon C, Stanghellini V. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: similarities and differences. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30:352-8
- Barbara G, Stanghellini V. Biomarkers in IBS: when will they replace symptoms for diagnosis and management ? *Gut* 2009;58:1571-5.
- Barbara G, Zecchi L, Barbaro R, Cremon C, Bellacosa L, Marcellini M, De Giorgio R, Corinaldesi R, Stanghellini V. Mucosal permeability and immune activation as potential therapeutic targets of probiotics in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:S52-5
- Caporale N, Morselli-Labate AM, Nardi E, Cogliandro R, Cavazza M, Stanghellini V. Acute abdominal pain in the emergency department of a university hospital in Italy. *Gastroenterol J* 2016;4:297-304.
- Cremon C, Stanghellini V, Pallotti F, Fogacci E, Bellacosa L, Morselli-Labate AM, Paccapelo A, Di Nardo G, Cogliandro RF, De Giorgio R, Corinaldesi R, Barbara G. Salmonella gastroenteritis during childhood is a risk factor for irritable bowel syndrome in adulthood. *Gastroenterology*. 2014;147:69-77
- Cremon C, Stanghellini V, Barbaro MR, Cogliandro RF, Bellacosa L, Santos J, Vicario M, Pigrau M, Alonso Cotoner C, Lobo B, Azpiroz F, Bruley des Varannes S, Neunlist M, DeFilippis D, Iuvone T, Petrosino S, Di Marzo V, Barbara G. Randomised clinical trial: the analgesic properties of dietary supplementation with palmitoylethanolamide and polydatin in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Feb 6. doi: 10.1111/apt.13958. [Epub ahead of print]
- Ponziani FR, Scaldaferri F, Petito V, Paroni Sterbini F, Pecere S, Lopetuso LR, Palladini A, Gerardi V, Masucci L, Pompili M, Cammarota G, Sanguinetti M, Gasbarrini A. The Role of Antibiotics in Gut Microbiota Modulation: The Eubiotic Effects of Rifaximin. *Dig Dis*. 2016;34:269-78
- Vivinus-Nébot M, Dainese R, Anty R, Saint-Paul MC, Nano JL, Gonther N, Marjoux S, Frin-Mathy G, Bernard G, Hébuterne X, Tran A, Theodorou V, Piche T. Combination of allergic factors can worsen diarrheic irritable bowel syndrome: role of barrier defects and mast cells. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jan; 107 (1):75-81. doi: 10.1038/ajg.2011.315. Epub 2011 Sep 20

Alessandra Graziottin e Filippo Murina
(a cura di)

**ATTI E
APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA**



Il dolore vulvare dall'A alla Z: dall'infanzia alla post-menopausa

Milano - 7 APRILE 2017

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

www.fondazionegraziottin.org

PROGRAMMA

8.15 – 8.45 Registrazione

8.45 – 9.00 Introduzione e saluti

9.00 – 9.30 Opening lecture

Il dolore vulvare dall'infanzia alla post-menopausa

Alessandra Graziottin (Milano)

Introduce: Filippo Murina (Milano)

9.30 11.50

Mastociti, infiammazione e comorbidità nel dolore vulvare. Specialisti a confronto

Moderatori: Maria Adele Giamberardino (Chieti), Filippo Murina (Milano)

**9.30 – 9.50 Mastociti, infiammazione e comorbidità
nel dolore viscerale**

Maria Adele Giamberardino (Chieti)

9.50 – 10.10 Dolore vulvare e dolore gastrointestinale

Vincenzo Stanghellini (Bologna)

10.10 – 10.30 Dolore vulvare e dolore vescicale

Daniele Grassi (Modena)

10.30 – 10.50 Dolore vulvare e dolore pelvico cronico

Alessandra Graziottin (Milano)

**10.50 – 11.10 Il progetto VU-NET: indagine epidemiologica
multicentrica sul dolore vulvare in Italia**

Dania Gambini (Milano)

Coordinatori Nazionali: Alessandra Graziottin (Milano),

Filippo Murina (Milano)

11.10 – 11.30 Discussione

11.30 – 11.50 Coffee Break

11.50 14.00

Semeiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica - Parte 1

Moderatori: Metella Dei (Firenze), Vincenzo Stanghellini (Bologna)

11.50 – 12.10 Nell'infanzia e nell'adolescenza

Metella Dei (Firenze)

12.10 – 12.30 Nelle mutilazioni genitali

Jasmine Abdulcadir (Svizzera)

12.30 – 12.50 Nelle comorbidità dermatologiche

Filippo Murina (Milano)

12.50 – 13.00 Discussione

13.00 – 14.00 Lunch

14.00 15.30

Semeiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica - Parte 2

Moderatori: Claudio Crescini (Treviglio), Emmanuele Jannini (Roma)

- 14.00 - 14.20 **Nel dolore sessuale: dispareunia e vaginismo**
Alessandra Graziottin (Milano)
- 14.20 - 14.40 **Nel post parto e in puerperio**
Raffaele Felice (Milano)
- 14.40 - 15.00 **In post-menopausa, dopo tumori e cause iatrogene**
Filippo Murina (Milano)
- 15.00 - 15.20 **Impatto del dolore vulvare e della dispareunia sulla sessualità maschile**
Emmanuele Jannini (Roma)
- 15.20 - 15.30 **Discussione**

15.30 18.15

Principi e protocolli di terapia del dolore vulvare nell'arco della vita

Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Ezio Vincenti (Padova)

- 15.30 - 15.50 **Dolore vulvare e dolore pelvico cronico: contracccezione e strategie terapeutiche**
Alessandra Graziottin (Milano)
- 15.50 - 16.10 **Fisioterapia nel dolore vulvare**
Arianna Bortolami (Padova)
- 16.10 - 16.30 **Laser e chirurgia nella terapia del dolore vulvare**
Filippo Murina (Milano)
- 16.30 - 16.50 **Psicoterapia nel dolore vulvare**
Chiara Micheletti (Milano)
- 16.50 - 17.10 **Terapia antalgica nel dolore vulvare**
Ezio Vincenti (Padova)
- 17.10 - 17.30 **Stili di vita e terapia farmacologica del dolore vulvare - Linee Guida**
Alessandra Graziottin (Milano), Filippo Murina (Milano)
- 17.30 - 17.45 **Discussione**
- 17.45 - 18.00 **Conclusioni e take home message**
- 18.00 - 18.15 **Test ECM e chiusura dei lavori**

INDICE

Prefazione e ringraziamenti	pag. 05
Il dolore vulvare nell'infanzia	pag. 08
Mastociti, infiammazione e comorbidità nel dolore viscerale	pag. 12
Dolore vulvare e dolore intestinale	pag. 19
Dolore vulvare e dolore vescicale	pag. 24
Dolore vulvare e dolore pelvico cronico	pag. 28
Vu-NET: il primo progetto italiano per lo studio, la ricerca e la formazione medica sul dolore vulvare	pag. 39
Semiologia del dolore vulvare nell'infanzia e nell'adolescenza	pag. 44
Semiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica nelle mutilazioni genitali femminili	pag. 47
Semiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica nelle comorbidità dermatologiche	pag. 51
Il dolore sessuale: semeiologia di vaginismo e dispareunia	pag. 56
Semiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica nel post parto e in puerperio	pag. 64
Semiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica in post menopausa, dopo tumori e cause iatrogene	pag. 70
Impatto del dolore vulvare e della dispareunia sulla sessualità maschile	pag. 74
Dolore vulvare e dolore pelvico cronico: ruolo della contraccettione ormonale con estradiolo valerato e dienogest	pag. 77
Fisioterapia nel dolore vulvare	pag. 85
Laser e chirurgia nella terapia del dolore vulvare	pag. 92
La psicoterapia nel dolore vulvare	pag. 97
Terapia antalgica nel dolore vulvare	pag. 100
Terapia multimodale del dolore vulvare: stili di vita e terapie farmacologiche, riabilitative, antalgiche e chirurgiche	pag. 108