

# Microbiota intestinale e dolore vulvare

## Il ruolo dell'Escherichia coli di Nissle

**Alessandra Graziottin**

*Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H. San Raffaele Resnati, Milano  
Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus  
[www.alessandragraziottin.it](http://www.alessandragraziottin.it)  
[www.fondazionegraziottin.org](http://www.fondazionegraziottin.org)*

### Introduzione

Quanto pesano i **fattori intestinali** nelle disfunzioni sessuali femminili, e soprattutto nel **dolore vulvare** e nella **dispareunia**? Molto raramente viene preso in considerazione un possibile coinvolgimento dell'intestino: l'organo immunocompetente più importante del corpo e grande regista, ancora negletto, della salute e, se trascurato, della malattia.

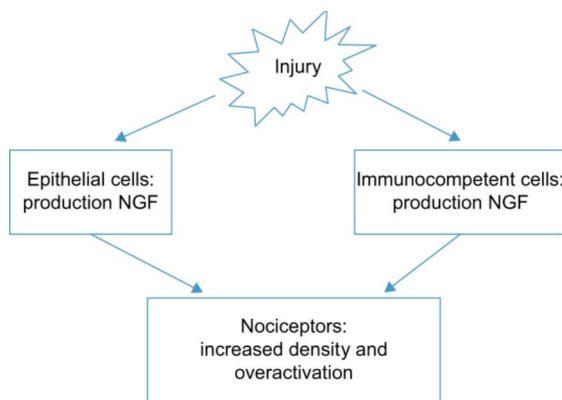
In realtà, le ultime evidenze scientifiche dimostrano come le **patologie gastrointestinali** – stipsi, diarrea, sindrome dell'intestino irritabile (Irritable Bowel Syndrome, IBS) – o semplicemente la **disbiosi intestinale**, e le **patologie ginecologiche e sessuali** – vulvodinia, endometriosi, cistiti e candida ricorrenti – siano spesso **compresenti nella donna**, con frequenti comorbidità.

Fino al 50% delle donne con **sindrome dell'intestino irritabile** soffre anche di dolore all'inizio della penetrazione, con **vestibolite vulvare/vulvodinia**.

### Mastociti e infiammazione

Nel caso della vestibolite con dolore vulvare, assistiamo a un'infiammazione della mucosa del vestibolo vaginale, infiammazione che può essere attivata da agenti infettivi, immunitari, chimici, meccanici, ormonali e anche psicogeni. Il **mastocita** è la cellula di difesa che media il passaggio tra la **causa** che danneggia il tessuto (noxa patogena) e la **risposta infiammatoria**. Tutti gli stimoli che causano l'infiammazione, infatti, benché diversi, confluiscono su questa cellula, attivandola o, se persistono cronicamente, iperattivandola.

In seguito allo stimolo infiammatorio il mastocita risponde rilasciando diverse sostanze che mediano l'infiammazione e che, se presenti in quantità eccessive, possono essere dannose per i tessuti. Si osserva in particolare la **vasodilatazione**, l'**edema**, il **dolore**, amplificato dalla sovrapproduzione di **NGF** (Nerve Growth Factor, fattore di crescita dei nervi), con il passaggio conseguente del dolore stesso **da nocicettivo a neuropatico**, e del quadro clinico proprio della vestibolite vulvare a quello più complesso e impegnativo della vulvodinia (Keppel Hesselring et al, 2016).



Se il mastocita viene continuamente sollecitato, infatti, si verifica un processo di iperattivazione dello stesso con **cronicizzazione del dolore** (Graziottin et al, 2014). In questa condizione è come se tutto l'organismo visse in uno stato di **allarme permanente**. Il fattore di crescita dei nervi può essere rilasciato in quantità anche 50 volte superiori alla norma e la conseguente, incontrollata proliferazione delle terminazioni nervose del dolore è la principale responsabile dell'**iperalgisia intensa e persistente** riferita dalla donna.

Il ritardo nella diagnosi, e il conseguente persistere di stimoli infiammatori, non fanno altro che peggiorare la situazione e rendono il quadro sempre più complesso e di difficile risoluzione (Akopians e Rapkin 2015).

## Fattori intestinali e dolore vulvare

Perché il dolore vulvare spesso si ripresenta o riacutizza **dopo episodi di diarrea o dopo l'utilizzo di antibiotici**?

Uno dei più potenti fattori scatenanti dell'iperattività del mastocita, a livello non solo locale ma anche sistemico, sembra essere **l'alterazione dell'ecosistema intestinale** (microbiota).

Quando l'intestino, organo immunocompetente leader del nostro organismo, si infiamma, come succede ad esempio durante un attacco di IBS, di diarrea, o durante una infezione, **"entra in guerra" tutto il sistema di difesa non solo intestinale ma dell'intero organismo**. Il mastocita reagisce liberando migliaia di molecole dell'infiammazione, che circolano in tutto il corpo e possono causare sintomi (dolore, bruciore, gonfiore) anche a distanza, **riattivando l'infiammazione "dormiente" a livello degli organi genitali**. Si osservano quindi una ricomparsa e una cronicizzazione anche del **dolore vulvare** (Landry e Martinov 2017).

La risposta infiammatoria, inoltre, coinvolge direttamente anche

la **parete intestinale** che diventa molto più permeabile, permettendo il **libero passaggio di allergeni alimentari e germi patogeni dal lume intestinale al circolo ematico e linfatico**. Questo fenomeno, meglio conosciuto come **leaky gut syndrome** (sindrome dell'intestino poroso) è alla base di risposte di intolleranza e/o allergia e di infezioni sistemiche che possono essere anche molto gravi (Lindheim et al, 2017) e che, comunque, sostengono e potenziano l'infiammazione (e con essa la vulvodinia) in atto. Anche **le fluttuazioni ormonali estrogeniche**, soprattutto in fase premenstruale, possono indurre un notevole **aumento della permeabilità intestinale** (Chen e Madak-Erdogan 2016) e il **peggioramento dei sintomi pelvici e vulvari**.

**Punto chiave:** curare bene l'intestino, anche nella sua ciclica vulnerabilità premenstruale, è parte integrante e fondamentale della terapia del dolore genitale, del dolore pelvico cronico e della vulvodinia.

### **Il fattore intestinale: come ridurre l'infiammazione?**

Gli obiettivi primari per interrompere il danno tissutale e l'infiammazione sono due:

- ❖ **ripristinare la corretta funzionalità di barriera dell'intestino**, risolvendo il problema della leaky gut syndrome;
- ❖ **evitare infezioni ripetute** (cistiti e vaginiti) da parte di germi quali l'*Escherichia coli*, di provenienza intestinale, e la *Candida* (*Albicans*, *Krusei*, *Glabrata* e così via), un fungo sempre più frequente nelle donne e la cui proliferazione a livello intestinale, in primis, è legata all'uso spesso indiscriminato di antibiotici.

E' necessario ricorrere a terapie che siano efficaci, ma che allo stesso tempo non peggiorino la disbiosi intestinale (come fanno gli antibiotici). In questo caso l'uso di **probiotici specifici** può rappresentare una soluzione efficace e sicura che permette di agire su più fronti.

### **Microbiota intestinale: ruolo dell'*Escherichia coli* di Nissle**

Attività particolarmente ben documentate le abbiamo per ***Escherichia coli* Nissle 1917**, un probiotico strategicamente utile in quanto capace di modulare il microbiota intestinale (Scaldaferri et al, 2017) e svolgere specifiche azioni.

#### **Azione antimicrobica diretta**

Nonostante questo batterio appartenga alla pericolosa famiglia degli *Escherichia coli*, responsabili della maggior parte delle infezioni sia gastrointestinali che delle vie urinarie, *E. coli* Nissle non soltanto non è patogeno, ma è l'unico probiotico capace di contrastare direttamente ed efficacemente la proliferazione intestinale di *E. coli* patogeni e anche di altri germi (*Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus*) responsabili delle cistiti

ricorrenti (Mohsin et al, 2015).

E.coli Nissle, infatti, colonizza “prepotentemente” il colon, competendo con loro per i nutrienti e la colonizzazione della mucosa, e svolgendo un’azione battericida selettiva tramite produzione e rilascio di microcine.

E.coli Nissle, inoltre, è capace di “tenere a bada” la proliferazione intestinale della Candida (effetto micostatico). La sua azione antibiotica naturale permette di eradicare la fonte di germi patogeni, eliminando le infezioni ripetute.

### **Rinforzo della funzione di barriera della mucosa intestinale**

Grazie al dialogo biunivoco con le cellule della mucosa intestinale (cross-talk) E. coli Nissle stimola l’espressione delle proteine delle tight junction, riducendo la permeabilità intestinale, anche in presenza di stimoli infiammatori ( $TNF\alpha$ ,  $INF\gamma$ ) (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 (responsabili di infezioni anche sistemiche), sia di tossine e allergeni, che sostengono e cronicizzano il processo infiammatorio (Alvarez et al, 2016).

### **Proprietà immunomodulanti**

E.coli Nissle stimola il rilascio di citochine antinfiammatorie (IL-10) e riduce la liberazione di citochine pro-infiammatorie (IL-2,  $TNF\alpha$ ,  $INF\gamma$ , IL-8). Questo gli consente di funzionare da potente **antinfiammatorio naturale**, efficace ma privo di effetti collaterali, tanto da essere equiparato alla mesalazina nella terapia di mantenimento della remissione nella colite ulcerosa (Losurdo et al, 2015).

### **Formazione di biofilm protettivi**

E.coli Nissle presenta una spiccata capacità di formare biofilm rispettosi dell’integrità della mucosa del colon. Protegge così efficacemente lo strato mucoso dei colonociti, migliora ulteriormente l’integrità delle tight junction e destruttura i biofilm formati dai germi patogeni, esponendoli alle difese immunitarie e agli antibiotici (Quan Chen et al, 2017).

### **Conclusioni**

Considerato il sito d’azione principale (colon) e le sue peculiari attività, E. coli Nissle si rivela un probiotico strategicamente utile nel trattamento delle comorbidità intestinali associate alla vulvodinia, per interrompere il circolo vizioso del peggioramento dello stato infiammatorio e del dolore cronico.

## Bibliografia

- Akopians AL, Rapkin AJ. Vulvodynia: The Role of Inflammation in the Etiology of Localized Provoked Pain of the Vulvar Vestibule (Vestibulodynia). *Semin Reprod Med.* 2015 Jul; 33(4):239-45
- 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.
- Barbara G, Stanghellini V, Barbaro MR, Dino P, Carapelle M, Cremon C. *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
- Chen KL, Madak-Erdogan Z. Estrogen and Microbiota Crosstalk: Should We Pay Attention? *Trends Endocrinol Metab.* 2016 Nov; 27(11):752-755.
- Graziottin A, Skaper SD, Fusco M. Mast cells in chronic inflammation, pelvic pain and depression in women. *Gynecol Endocrinol.* 2014 Jul;30(7):472-7
- Keppel Hesselink JM, Kopsky DJ, Sajben N. 2016 New topical treatment of vulvodynia based on the pathogenetic role of cross talk between nociceptors, immunocompetent cells, and epithelial cells. *J Pain Res.* 2016 Oct 3; 9:757-762. eCollection 2016.
- Landry J, Martinov T. Repeated hapten exposure induces persistent tactile sensitivity in mice modeling localized provoked vulvodynia. *PLoS One.* 2017 Feb 3; 12(2)
- Lindheim L, Bashir M et al. Alterations in Gut Microbiome Composition and Barrier Function Are Associated with Reproductive and Metabolic Defects in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Pilot Study. *PLoS One.* 2017 Jan 3;12(1):e0168390.
- 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.
- Quan Chen, Lijuan Zhang et al. Probiotic *E. Coli* Nissle 1917 biofilms on silicone substrates for bacterial interference against pathogen colonization. *Acta Biomater* 2017 Mar 1;50:353-360
- Scaldaferri 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

*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](http://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

Microbiota intestinale e dolore vulvare Il ruolo dell'Escherichia coli di Nissle	<b>pag. 120</b>
Xiloglucano: farmacologia e azione di protezione della parete intestinale	<b>pag. 125</b>
Saccharomyces boulardii: farmacologia e meccanismo d'azione come probiotico	<b>pag. 131</b>
Acido alfa-lipoico e omega-3 nel trattamento della vulvodinia associata a sindrome della vescica dolorosa: uno studio randomizzato e controllato	<b>pag. 135</b>