

VULVODINIA

CONOSCERLA PER CURARLA

Corso di aggiornamento



VIVA
Vincere Insieme
la VulvodiniA



VULVODINIA

DA AFFEZIONE D'ORGANO
A DISFUNZIONE DI SISTEMA

LE COMORBILITÀ

Dott.ssa Rossana Cirillo

VULVODINIA AFFEZIONE D'ORGANO

Fastidio vulvare

- dolore
 - bruciore
 - dispareunia

assenza di **alterazioni visibili** di rilievo e/o **disturbi neurologici** specifici della durata **> di tre mesi** (ISSVD)

VULVODINIA DISFUNZIONE DI SISTEMA

- Sindrome cronica
- Multifattoriale-multisistemica
- Genesi complessa
- Alterazione neurosensoriale:
 - Componente "periferica" (evocazione del dolore)
 - Componente "centrale" (elaborazione-amplificazione)

DOLORE CRONICO

- **continuo**
 - **persistente**
 - **ricorrente**

durata > **sei settimane** di intensità tale da produrre effetti negativi su:

livelli funzionali
benessere del paziente
qualità della vita

(Wisconsin Medical Society)

DOLORE NEUROPATICO 1

Il Dolore Cronico che non sia di natura oncologica o infiammatoria viene definito:

neuropatico e/o **disfunzionale**

neuropatico - associata *lesione nervo*

disfunzionale - alterata *funzione neuronale*

DOLORE NEUROPATICO 2

CLINICA

- **ALLODINIA** - percezione dolorosa di uno stimolo che normalmente non causa dolore
- **IPERALGESIA** - spropositata accentuazione di uno stimolo doloroso

VULVODINIA E COMORBILITÀ

- La **Vulvodinia** rientra nelle sindromi da dolore cronico pelvico e/o extrapelvico in assenza di patologia organica evidente
- L'elevata **comorbilità** tra queste sindromi suggerisce una **fisiopatologica comune**
- L'**Endometriosi**, a eziologia nota, condivide meccanismi analoghi nel processo di **auto-mantenimento del dolore**

VULVODINIA IDIOPATICA

FISIOPATOLOGIA

1 Elementi predisponenti

- ↑ Alterata soglia della percezione algica
- ↑ Delle terminazioni nervose
- ↑ Fibre mieliniche afferenti tattili-pressorie
- ↑ Neuropeptidi (Sostanza P)
- ↑ Recettori vanilloidi
- ↑ Citochine infiammatorie (IL-1beta)
- ↓ Citochine anti-infiammatorie (IL-1ra, MBL, MCR1)
- ↓ Recettori alfa per gli estrogeni

VULVODINIA IDIOPATICA

FISIOPATOLOGIA

2 Elementi scatenanti

Fenomeni infiammatori cronici

Microtraumi cronici

Iperplasia neuronale



Iperstimolazione dei **mastociti**

VULVODINIA IDIOPATICA

FISIOPATOLOGIA

3 Elementi cronicizzanti

Processi reattivo-difensivi

Contrazione spastica della muscolatura pelvica

DISFUNZIONE NEURO-IMMUNITARIA

- Il **mastocita** è presente in tutti gli organi e tessuti vascolarizzati
- Coinvolto nella *risposta infiammatoria immunitaria*
- Ruolo fondamentale nel viraggio *da* infiammazione *acuta a cronica*
- *Dolore* sintomo principale

RUOLO DELLA IPERSTIMOLAZIONE DEI MASTOCITI NEGLI SCAMBI TRA SISTEMA NERVOSO E IMMUNITARIO 1

Fattori scatenanti

- a) **Infiammazioni croniche**
(Candida, Escherichia Coli, Chlamydia, Ureaplasma)
- b) **Danni fisici o chimici** (Laser, DTC)
- c) **Microtraumi** della mucosa nel rapporto sessuale
- d) **Sangue nei tessuti** (Endometrio ectopico nell'Endometriosi)
- e) **Fluttuazioni estrogeniche** in fase premestruale
- f) **Stili di vita** inappropriati
- d) **Stimoli neurogeni** (Stress)

RUOLO DELLA IPERSTIMOLAZIONE DEI MASTOCITI NEGLI SCAMBI TRA SISTEMA NERVOSO E IMMUNITARIO 2

Fattori liberati dal mastocita attivato

Sostanze vasoattive → eritema

Istamina - Bradichinina - Serotonina

+

Peptide correlato al gene della calcitonina liberato
dai *nocicettori C meccanosensibili*
che causa vasodilatazione e dolore riflesso

Sostanza P → Pain = dolore
attiva le fibre del dolore

RUOLO DELLA IPERSTIMOLAZIONE DEI MASTOCITI NEGLI SCAMBI TRA SISTEMA NERVOSO E IMMUNITARIO 3

Fattori liberati dal mastocita attivato

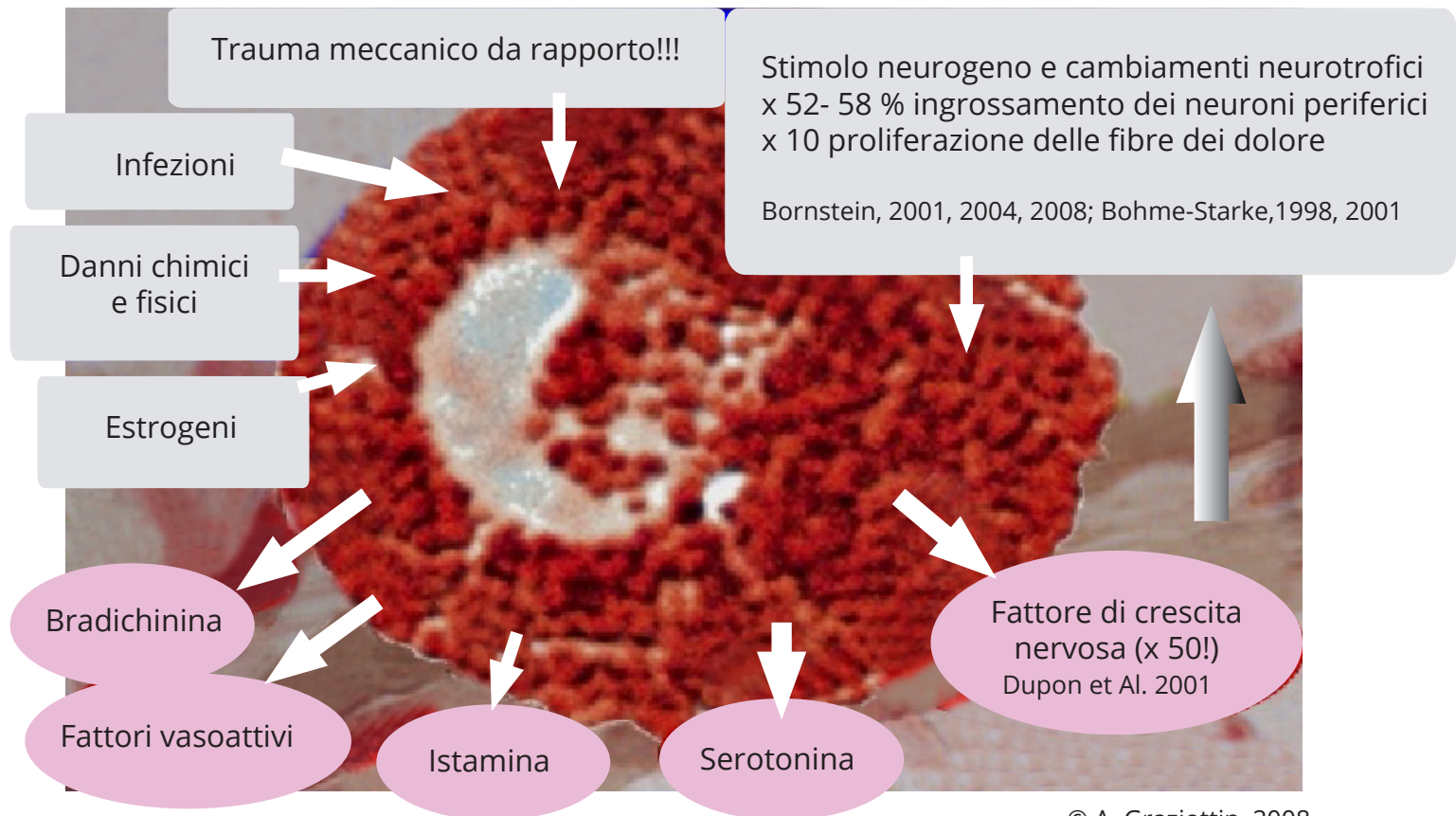
Nerve Growth Factor (NGF) Proliferazione delle fibre del dolore
Sensibilizzazione centrale

Attivazione dei sistemi

- **neurovegetativo** continuo stato di allarme e tensione muscolare per iperreattività del Sistema Nervoso Simpatico
- **emotivo** depressione associata al Dolore cronico
- **cognitivo** attivazione delle risposte comportamentali consapevoli

RUOLO DELLA IPERSTIMOLAZIONE DEI MASTOCITI NEGLI SCAMBI TRA SISTEMA NERVOSO E IMMUNITARIO 4

IL MASTOCITA SOVRAREGOLATO



CRITERI DIAGNOSTICI

INFIAMMAZIONE NEUROGENICA

Immunoistochimica

Nei tessuti di donne affette da Vulvodinia e Comorbilità in sede pelvica e/o extrapelvica

- >> dei **mastociti**
- >> dei **mastociti degranulati**
- **mastociti** in **stretta vicinanza** con le **terminazioni nervose**

IPOSTESI EZIOPATOGENETICA

Elementi predisponenti (Genetici?)

Alterata soglia della percezione algica
Aumento citochine infiammatorie
Diminuzione citochine anti-infiammatorie

+

Elementi scatenanti

Fenomeni infiammatori cronici
Microtraumi cronici
Stili di vita inappropriati

Iperstimolazione dei mastociti

Infiammazione

Sostanze vasoattive

Proliferazione delle fibre del dolore
Iperalgesia e allodinia

Sostanza P
NFG

Attivazione dei sistemi:

- neurovegetativo
- emotivo
- cognitivo

CRONICIZZAZIONE

COMORBILITÀ E SISTEMA PELVICO 1

- I mastociti hanno un ruolo fondamentale nelle comorbilità pelviche
- **Cross talk neuronale** nella pelvi è necessario per la regolazione delle funzioni **sessuali, urinarie e intestinali** ed è mediato dalla convergenza delle vie sensoriali nel midollo spinale (Malykhina, 2007)
- La condivisione di **circuiti neuronali axon-reflex** causa il passaggio da un organo all'altro dell'infiammazione neurogenica

SENSITIZZAZIONE PERIFERICA

COMORBILITÀ E SISTEMA PELVICO 2

UPREGULATION - FATTORI NEUROTROFICI

- Attivazione fibre C normalmente silenti
- Input convergenti gangli radici dorsali
- Blocco inibizione vie discendenti dolore

SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE

SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE

- **Iperalgesia e Allodinia**

correlate a *incremento attivazione* **aree cerebrali** da stimoli non dolorosi

dimostrato con **RMN funzionale** in pazienti affette da:

Vestibulodinia

Colon Irritabile

Fibromialgia

Sindrome della Vescica Dolorosa

VULVODINIA E RVVC

In 80 % di Vulvodinia anamnesi positiva per Candidosi Vulvo-vaginali

Di queste tra 5% e 8% evolve in **RVVC**
(quattro o più episodi /anno)

- **Prurito poco intenso**
- **Prevale bruciore e dispareunia introitale**
- **Eritema diffuso del vestibolo**
- **Erosioni, ulcerazioni**
- **Leucorrea scarsa e acquosa**

Predisporre alla **Vestibolite Vulvare**

Natura immuno-allergica in soggetti geneticamente predisposti

COMORBILITÀ PELVICHE

- **Sindrome della Vescica Dolorosa** **SVD**
- **Cistite Interstiziale** **IC**
- **Sindrome del Colon Irritabile** **SII**
- **Endometriosi**
- **Sindrome premestruale - Dismenorrea**
- **Patologie anorettali, Stipsi**

Comorbidità con Dispareunia

SVD

PATOGENESI

- **Iniziale insulto alla vescica**
- **Danneggiamento coating**
- **Percolazione tra cellule uroteliali di sostanza infiammatorie con attivazione dei mastociti**
- **Liberazione di citochine, neuropeptidi e NGF**
- **Infiammazione neurogenica**
- **Stimolazione fibre C**
- **Sensitizzazione periferica e centrale**

SVD / IC

CLINICA

- **Peso, dolore, bruciore vescicale che >> con il riempimento** (*toilette mapping*)
- **Pregressa storia di infezioni urinarie ricorrenti**
- **Urino-culture negative**
- **Non beneficio con uso antibiotici**
- **IC diagnosi cistoscopica e bioptica**
(*mast cell > 28/mm²*)

SINDROMI FUNZIONALI SOMATICHE

CON SVD ASSOCIATE COMORBILITÀ

- **Pelviche:** Vestibolodinia
Vulvodinia disestesica
Volon irritabile
- **Sistemiche:** Fibromialgia
IBS
- **Turbe del sonno, Eemicrania**
- **Stanchezza cronica**

SII

- **Disinergia** dei muscoli del pavimento pelvico
- **Alterazioni dell'alvo**
- **Stipsi espulsiva, Comorbilità con Dispareunia**
- **Flogosi mucosa** con ipersensibilità viscerale
- **Infiltrato di mastociti** in prossimità delle terminazioni nervose afferenti
- **Infiltrato di mastociti** in prossimità delle terminazioni nervose afferenti
- **Sensitizzazione periferica**
- Fenomeni di **sensibilizzazione centrale**

LYMBIC ASSOCIATED PELVIC PAIN

- Si ipotizza disfunzione del

**Sistema Limbico - Corteccia anteriore - Ippocampo -
Amigdala**

alla base dell'espressione del dolore ruolo importante in

SII, SVD, Vulvodinia

ENDOMETRIOSI E DOLORE PELVICO CRONICO 1

- **Il Dolore Pelvico Cronico** associato **all'Endometriosi** è di tipo **neuropatico disfunzionale**
- La natura neuropatica è confermata da **allodinia** e **iperalgesia**
- Il numero dei **mastociti** è aumentato nei tessuti pelvici
- I **mastociti attivati** sono associati a **fibre C**

ENDOMETRIOSI E DOLORE PELVICO CRONICO 2

- **NFG** prodotto dai mastociti attiva le **fibre C**

Sensitizzazione periferica

- a) *alterazione* del Sistema Somatosensoriale
- b) *perdita della regolazione* del Sistema dolore

in assenza di segnali inibitori insorgenza di

Sensitizzazione centrale

COMORBILITÀ EXTRAPELVICHE

- **Fibromialgia**
- **Sindrome dell'Intestino Irritabile**
- **Sindrome del Dolore Viscerale**
- **Eemicrania**
- **Disordini temporo-mandibolari**
- **Sindrome della Stanchezza Cronica**
- **Sindrome della Lingua Urente**
- **Ansia, Depressione**

COMORBILITÀ EXTRAPELVICHE

FIBROMIALGIA

- **Iperalgesia e Allodinia diffuse**
- **Alterazioni del sistema somato-sensoriale**
- << livelli di **serotonina** (regola il dolore)
- >> livelli ematici di **citochine** da mastociti
- I livelli ematici di **citochine** sono **correlati all'intensità del dolore**
- >> **mastociti nella cute da biopsia** (rispetto ai controlli)

COMORBILITÀ EXTRAPELVICHE

IBS 1

Dolori addominali associati a modificazioni **dell'alvo**

Genesi multifattoriale:

- Polimorfismi genetici
- Episodi di gastroenterite acuta
- Alterazioni flora batterica
- Alterazioni neuro – immunitarie
- Disturbi sfera psicologica

COMORBILITÀ EXTRAPELVICHE

IBS 2

- Nell'intestino i **mastociti** sono a *stretto contatto con l'innervazione* a livello della mucosa
- I mastociti **attivati** rilasciano mediatori che veicolano informazioni algiche al Sistema Nervoso Centrale
- Il **numero** dei mastociti attivati è correlato con la **severità** del dolore addominale

COMORBILITÀ EXTRAPELVICHE

EMICRANIA

37% dei casi concomita

Depressione, Ansia, Fibromialgia

Presente iperattività del mastocita, di questi:

95% Donne

(Tietjen G.E. e coll. (Headache.2007 JUN; 47 (6): 857-65)

COMORBILITÀ EXTRAPELVICHE

DOLORE ORO-FACIALE

78% casi di **VVS**

Correlazioni patogenetiche comuni

- Iperattivazione mastocita (organo specifica)
- Abbassamento soglia centrale del dolore
- Ipertono muscolare

Massetere

Elevatore dell'ano

(Zoulnoun D.A. et Al- Clin J Pain, 2008 mar-Apr; 24(3): 187-91)

COMORBILITÀ EXTRAPELVICA

DEPRESSIONE

Secondaria o reattiva

mediata da fattori cognitivi e comportamentali caratteristici dei pazienti con Dolore Cronico

(M. Puliatti, 2010)

Primaria

↑ sensibilità al dolore

↓ soglia di tolleranza

rinuncia ai tentativi di controllare il dolore

(Gatchel, 1996)

COMORBILITÀ EXTRAPELVICHE

DEPRESSIONE E NEUROINFIAMMAZIONE 1

Depressione, Ansia

indotte da progressivo

↑ *neuroinfiammazione del parenchima cerebrale*

per attivazione delle **cellule non neuronali**
(microglia, astroglia, mastocita)

(AA Vari)

COMORBILITÀ EXTRAPELVICHE

DEPRESSIONE E NEUROINFIAMMAZIONE 2

Sickness Behaviour

Depressione, Ansia

Cambiamenti comportamentali

Isolamento sociale

*risposta a **neuroinfiammazione** periferica, spinale e sovraspinale*

(Walker AK et Al; Pharmacol Rev. 2013; 66(1):80-101)

COMORBILITÀ

DISTURBI DA DOLORE SESSUALE

- **Dispareunia superficiale**
- **Disturbi sessuali non coitali**
- **Secchezza vaginale**
- **Perdita del desiderio**
- **Anorgasmia**
- **Evitamento sessuale**

DISPAREUNIA SUPERFICIALE

- **Iperalgesia dell'introito vaginale** per *proliferazione fibre nervose* indotta dal **NGF** liberato da *mastociti attivati*
- La **Dispareunia** delle donne affette da **Vestibolodinia** è per lo più **acquisita**

FATTORI PSICOSOMATICI E AFFETTIVI 1

Sistema muscolare

Iper tono del muscolo **elevatore dell'ano** contribuisce a disfunzioni

urologiche (Cistiti post coitali)

sessuologiche (Vaginismo, Dispareunia)

proctologiche (Stipsi)

FATTORI PSICOSOMATICI E AFFETTIVI 2

- **Sistema emotivo-affettivo** ansia
depressione
- **Sistema neurovegetativo** ansia
paura
- **Sistema cognitivo** fattori culturali di
riferimento, interpretazione
e significato del dolore

CONCLUSIONI 1

Il ruolo fondamentale del **mastocita** nel viraggio in infiammazione neurogenica (**neurotrasmettitori – NFG**) induce a uscire dall'area iper specialistica e considerare la **Vulvodinia espressione di un'alterazione sistemica**

CONCLUSIONI 2

Il coinvolgimento dei sistemi **muscolare**
neuro - vegetativo
emotivo - cognitivo

nell'espressione della *Vulvodinia* e delle *Comorbilità*
richiede un **trattamento integrato** e **indirizzato** alla
singola paziente

OGNI PAZIENTE HA LA SUA VULVODINIA



Grazie