

MICROBIOTA VAGINALE E TERAPIE BIOFISICHE

Filippo Murina

Servizio di Patologia del Tratto genitale inferiore, Ospedale V. Buzzi, Università degli Studi di Milano

Esiste evidenza che la veicolazione di un certo grado di energia termica nella parete vaginale ha un effetto rigenerativo, derivante da un'attivazione fibroblastica con produzione di nuovo collagene di tipo trabecolare, e un ispessimento epiteliale con allungamento delle papille dermiche (Tadir et al, 2017). Questo meccanismo è alla base dei dispositivi eroganti energia quali il laser frazionato e la radiofrequenza, che attraverso un processo biofisico esplicano un'azione rigenerativa. Le terapie biofisiche rigenerative sono in grado di normalizzare il ciclo di collageneo-genesi e collageneo-lisi, attraverso la riorganizzazione e la creazione di nuove fibre di collagene con caratteristiche di maggiore fisiologicità (Lee et al, 2016).

Recentemente, l'utilizzo delle tecniche biofisiche con finalità rigenerative, già note in ambito dermatologico e cosmetologico, è stato proposto per la terapia della sindrome genito-urinaria della menopausa (*genito-urinary syndrome of menopause, GSM*). La maggior parte degli studi sono legati all'impiego del laser rigenerativo, anche se i principi riparativi sono simili anche per la radiofrequenza.

L'effetto del laser rigenerativo si realizza attraverso una termo-modulazione tissutale. L'incremento localizzato e controllato della temperatura induce una vasodilatazione e un rimodellamento del collagene per attivazione delle *heat shock proteins*, con neo-sintesi di collagene ed elastina. Si assiste inoltre all'attivazione di numerosi fattori di crescita come il *Transforming Growth Factor β* (TGF β) ed l'*Epidermal Growth Factor* (EGF) (Zerbinati et al, 2015). Il risultato finale è un ispessimento epiteliale con un incremento dei livelli di glicogeno nelle cellule. Le tecnologie laser rigenerative CO₂ ed Erbium sono quelle maggiormente utilizzate in ginecologia e per le quali esiste il maggior numero di studi validati.

La modalità a CO₂ (*D-pulse* e *Pixel*) prevede un picco di energia con rapida microablazione superficiale e una seconda fase a minore energia ma maggiore persistenza, che consente una diffusione termica tissutale più elevata (Tadir et al, 2017).

La tecnologia Erbium (modalità *smooth*), invece, agisce tramite una sequenza di impulsi a bassa fluensa con forma allungata, che consente all'energia termica di penetrare profondamente (Tadir et al, 2017).

I dispositivi basati sulla tecnica della radiofrequenza emettono onde elettromagnetiche focalizzate che generano calore a contatto con il tessuto, con temperature tra 40° e 45°.

Tutto ciò, analogamente al laser rigenerativo, induce una produzione di collagene attraverso l'attivazione di fattori di crescita (Robinson et al, 2019).

I dati ottenuti con l'utilizzo del laser frazionato sono concordi nell'evidenziare una riduzione dell'intensità dei sintomi della GSM, con miglioramento di secchezza, bruciore e dispareunia, come pure una variazione dei parametri

obiettivi vaginali (Pitsouni et al, 2017).

La maggior parte degli studi hanno valutato una variazione soggettiva dei sintomi tramite scala analogica visiva (VAS) e una modificazione del *Vaginal Health Index*, che esamina parametri oggettivi del trofismo vaginale (come elasticità, pH, secrezioni e integrità epiteliale). Tuttavia, è osservabile un'eterogeneità degli studi che nella maggior parte dei casi sono prospettici, e non randomizzati e controllati versus placebo, con un follow-up limitato nel tempo. La durata degli effetti a lungo termine del laser frazionato appare ancora dubbia, anche se studi con follow-up a 12 mesi dimostrano una persistenza degli effetti positivi, e un singolo trial con follow-up a 24 mesi in 102 donne riporta un miglioramento dei sintomi prevalenti nell'84% dei casi (Streicher et al, 2018). L'utilizzo della radiofrequenza, analogamente al laser, evidenzia un miglioramento rilevante della sintomatologia legata alla GSM, anche se il numero di lavori scientifici è sensibilmente inferiore (Preminger et al, 2020). L'impatto degli estrogeni sul microbioma vaginale è stato oggetto di recente interesse.

Nella vagina in premenopausa, il microbioma è rappresentato da cinque tipi di comunità batteriche (*community state types*, CST), quattro delle quali a predominanza lattobacillare (CST I, II, III, V) e classificate per tipo di lattobacilli prevalenti (*L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* e *L. jensenii*, rispettivamente). Il *L. crispatus*, riscontrabile nella CST I, è il più favorevole ed associato con la minore biodiversità, il pH più basso e la migliore resistenza agli agenti patogeni.

La CST IV, comunità non dominata da lattobacilli, presenta una maggiore biodiversità, un pH più alto e una prevalenza di batteri potenzialmente patogeni (Heinemann e Reid, 2005).

Nelle donne con una post-menopausa sintomatica, si osserva una riduzione di lattobacilli con uno spostamento verso una CST IV, e un incremento di diversità batterica e della prevalenza di batteri quali *Prevotella*, *Escherichia coli* e *Streptococcus* (Muhleisen e Herbst-Kralovetz, 2016).

Tali variazioni sono state correlate alla gravità dei sintomi della GSM.

Il miglioramento del trofismo vaginale correlato all'uso delle tecniche biofisiche rigenerative dovrebbe teoricamente avere un impatto positivo anche nei confronti del microbioma vaginale, analogamente a quanto accade con l'assunzione di una terapia ormonale sostitutiva. In realtà, solo due studi riguardanti l'uso del laser frazionato hanno indagato questo aspetto. Athanasiou e collaboratori, in un campione di 53 donne con almeno un sintomo moderato o severo di GSM, hanno evidenziato dopo un ciclo di tre sedute di laser rigenerativo CO₂ una riduzione significativa dei valori vaginali di pH, oltre a un incremento di lattobacilli valutati tramite *Nugent score* (osservazione in microscopia) (Athanasiou et al, 2016).

Uno studio in 20 donne con menopausa iatrogena da pregresso tumore della mammella, la valutazione del microbioma tramite tecniche di sequenziamento genico dopo due sedute di laser CO₂ non ha evidenziato una variazione significativa del tasso lattobacillare (Becorpi et al, 2018).

In conclusione, non esistono dati certi riguardo l'impatto positivo delle tecniche biofisiche rigenerative sull'ambiente vaginale in menopausa: sono

necessarie ulteriori conferme su campioni più ampi. Ciononostante, molte sono le evidenze di una variazione del pH dopo l'impiego, in particolare, del laser rigenerativo, che indirettamente potrebbero suggerire un incremento della popolazione lattobacillare.

Bibliografia

- Athanasiou S, Pitsouni E, Antonopoulou S, Zacharakis D, Salvatore S, Falagas ME, Grigoriadis T. The effect of microablative fractional CO₂ laser on vaginal flora of postmenopausal women. *Climacteric*. 2016 Oct;19(5):512-8. doi: 10.1080/13697137.2016.1212006. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27558459.
- Becorpi A, Campisciano G, Zanotta N, Tredici Z, Guaschino S, Petraglia F, Pieralli A, Sisti G, De Seta F, Comar M. Fractional CO₂ laser for genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: clinical, immunological, and microbiological aspects. *Lasers Med Sci*. 2018 Jul;33(5):1047-1054. doi: 10.1007/s10103-018-2471-3. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29492713.
- Heinemann C, Reid G. Vaginal microbial diversity among postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Can J Microbiol*. 2005 Sep;51(9):777-81. doi: 10.1139/w05-070. PMID: 16391657.
- Lee SJ, Suh DH, Lee JM, Song KY, Ryu HJ. Dermal Remodeling of Burn Scar by Fractional CO₂ Laser. *Aesthetic Plast Surg*. 2016 Oct;40(5):761-8. doi: 10.1007/s00266-016-0686-x. Epub 2016 Aug 12. PMID: 27519176.
- Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016 Sep;91:42-50. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.05.015. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27451320.
- Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas ME, Salvatore S, Athanasiou S. Laser therapy for the genitourinary syndrome of menopause. A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017 Sep;103:78-88. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.06.029. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28778337.
- Preminger BA, Kurtzman JS, Dayan E. A Systematic Review of Nonsurgical Vulvovaginal Restoration Devices: An Evidence-Based Examination of Safety and Efficacy. *Plast Reconstr Surg*. 2020 Nov;146(5):552e-564e. doi: 10.1097/PRS.00000000000007236. PMID: 33141529
- Robinson D, Flint R, Veit-Rubin N, Araklitis G, Cardozo L. Is there enough evidence to justify the use of laser and other thermal therapies in female lower urinary tract dysfunction? Report from the ICI-RS 2019. *Neurourol Urodyn*. 2020 Jul;39 Suppl 3:S140-S147. doi: 10.1002/nau.24298. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32040871.
- Streicher LF. Vulvar and vaginal fractional CO₂ laser treatments for genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2018 May;25(5):571-573. doi: 10.1097/GME.0000000000001049. PMID: 29406425.
- Tadir Y, Gaspar A, Lev-Sagie A, Alexiades M, Alinsod R, Bader A, Calligaro A, Elias JA, Gambaciani M, Gaviria JE, Iglesia CB, Selih-Martinec K, Mwesigwa PL, Ogrinc UB, Salvatore S, Scollo P, Zerbinati N, Nelson JS. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: Consensus and controversies. *Lasers Surg Med*. 2017 Feb;49(2):137-159. doi: 10.1002/lsm.22637. Epub 2017
- Zerbinati N, Serati M, Origoni M, Candiani M, Iannitti T, Salvatore S, Marotta F, Calligaro A. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci*. 2015 Jan;30(1):429-36. doi: 10.1007/s10103-014-1677-2. Epub 2014 Nov 20. PMID: 25410301.

MICROBIOTA, INFIAMMAZIONE E DOLORE NELLA DONNA



**“L'essenziale
è invisibile agli occhi”**

*(Antoine de Saint-Exupéry,
Il piccolo Principe)*

MILANO 13 settembre 2023

**ATTI E APPROFONDIMENTI
DI FARMACOLOGIA**

A cura di Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini

P R O G R A M M A

08:45-09:00 Presentazione del corso e benvenuto ai partecipanti
Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini

09:00-11:05 Microbiota intestinale e salute della donna: lo scenario chiave in dieci letture - Parte prima

Introducono: Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini, Linda Vignozzi

09:00-09:25 **Microbiota intestinale: dalla ricerca alla rivoluzione nella pratica clinica**
Vincenzo Stanghellini (Bologna)

09:25-09:50 **Microbiota intestinale e contraccezione ormonale**
Giovanni Grandi (Modena)

09:50-10:15 **Microbiota intestinale e sindrome metabolica**
Annamaria Colao (Napoli)

10:15-10:40 **Microbiota intestinale e disendocrinie**
Linda Vignozzi, Elisa Maseroli (Firenze)

10:40-11:05 **Microbiota intestinale, bioritmi e dolore**
Alessandra Graziottin (Milano)

11:05-11:30 **Coffee-break**

11:30-13:00 Tavola rotonda: Microbiota e metabolismo ormonale

Moderatori: Giovanni Grandi, Anna Maria Paoletti

11:30-11:45 **Adolescenti, junk food, disbiosi e policistosi ovarica: quali legami**
Alessandra Graziottin (Milano)

11:45-12:00 **Disbiosi ed endometriosi**
Silvia Baggio (Verona)

12:00-12:15 **Microbiota vulvovaginale e contraccezione ormonale**
Angela Cuccarollo (Verona)

12:15-12:30 **Microbiota vulvovaginale e testosterone: quali relazioni**
Elisa Maseroli (Firenze)

12:30-12:45 **Microbiota intestinale e terapie ormonali sostitutive**
Anna Maria Paoletti (Cagliari)

12:45-13:00 **Discussione**

13:00-13:45 **Lunch**

13:45-15:50 Microbiota intestinale e salute della donna: lo scenario chiave in dieci letture - Parte seconda

Introducono: Sabrina Giglio, Filippo Murina, Alberto Revelli

13:45-14:10 **Microbiota e genomica**
Sabrina Giglio (Cagliari)

14:10-14:35 **Microbiota intestinale, vaginale, endometriale: impatto sulla fertilità**
Alberto Revelli (Torino)

- 14:35-15:00 **Disbiosi e gravidanza**
Nicoletta Di Simone (Milano)
- 15:00-15:25 **Disbiosi: la sfida della candidiasi recidivante vaginale**
Filippo Murina (Milano)
- 15:25-15:50 **Probiotici pre- e post-operatori e outcome chirurgico**
Stefano Uccella (Verona)

15:50-16:50 Tavola Rotonda: Disbiosi uroginecologiche e infezioni recidivanti. Con flash sull'igiene intima

Moderatori: Nicoletta Di Simone, Filippo Murina

- 15:50-16:05 **Disbiosi intestinale e biofilm patogeni nelle cistiti**
Daniele Grassi (Modena)
- 16:05-16:20 **Herpes recidivante, HPV vulvovaginale e disbiosi: quale legame**
Francesco De Seta (Trieste)
- 16:20-16:35 **Microbiota vulvovaginale e perineale: ruolo dell'igiene intima**
Alice Guarano (Milano)
- 16:35-16:50 **Discussione**

16:50-19:05 Tavola Rotonda: Disbiosi, menopausa e impatto clinico

Moderatori: Alessandra Graziottin, Francesco De Seta, Stefano Uccella

Parte prima - Dopo un tumore al seno: come curare la sindrome genitourinaria della menopausa

- 16:50-17:05 **Microbiota vaginale e terapie biofisiche**
Filippo Murina (Milano)
- 17:05-17:20 **Atrofia, disbiosi vulvovaginale e ossigenoterapia**
Maggiorino Barbero (Torino)
- 17:20-17:35 **Disbiosi e atrofia vulvovaginale / GSM: ruolo dell'ospemifene**
Dario Recalcati (Milano)
- 17:35-17:50 **Disbiosi vulvovaginale e riabilitazione uroginecologica**
Fabiana Giordano (Napoli)

Parte seconda - Post menopausa: disbiosi e fragilità

- 17:50-18:05 **Disbiosi e fragilità: inquadramento generale**
Roberta Scairati (Napoli)
- 18:05-18:20 **Diagnostica integrata per sarcopenia e osteopenia**
Antonio Gianluca Castellaneta (Milano)
- 18:20-18:35 **I probiotici come alleati sistemici anti-fragilità**
Francesco De Seta (Trieste)
- 18:35-18:50 **Probiotici, integratori e strategie anti-age**
Alessandra Graziottin (Milano)

- 18:50-19:05 **Discussione**

-
- 19:05-19:15 **Conclusioni e compilazione questionario ECM**

Presentazione	<i>Pag. 06</i>
Ringraziamenti	<i>Pag. 09</i>
Microbiota intestinale: dalla ricerca alla rivoluzione nella pratica clinica	<i>Pag. 10</i>
Microbiota intestinale e disendocrinie	<i>Pag. 15</i>
Microbiota intestinale, bioritmi e dolore	<i>Pag. 19</i>
Adolescenti, junk food, disbiosi e policistici ovarica: quali legami	<i>Pag. 27</i>
Endometriosi e disbiosi	<i>Pag. 39</i>
Microbiota vulvo-vaginale e contraccezione ormonale	<i>Pag. 45</i>
Microbiota vulvovaginale e testosterone: quali relazioni	<i>Pag. 57</i>
Microbiota intestinale e terapie ormonali sostitutive	<i>Pag. 61</i>
Microbiota e genomica	<i>Pag. 65</i>
Microbiota intestinale, vaginale, endometriale: impatto sulla fertilità	<i>Pag. 69</i>
Disbiosi e gravidanza	<i>Pag. 74</i>
Disbiosi: la sfida della candidiasi recidivante vaginale	<i>Pag. 79</i>
Probiotici pre- e post-operatori e outcome chirurgico	<i>Pag. 82</i>
Disbiosi intestinale e biofilm patogeni nelle cistiti	<i>Pag. 86</i>
Herpes recidivante, HPV vulvovaginale e disbiosi: quale legame	<i>Pag. 92</i>
Microbiota vulvovaginale e perineale: ruolo dell'igiene intima	<i>Pag. 96</i>
Microbiota vaginale e terapie biofisiche	<i>Pag. 102</i>
Atrofia vaginale da carenza estrogenica: trattamento coniugato con ossigeno normobarico e acido ialuronico	<i>Pag. 105</i>

Disbiosi vulvovaginale e sindrome genitourinaria della menopausa: ruolo dell'ospemifene	<i>Pag. 109</i>
Disbiosi vaginale: ruolo della riabilitazione uroginecologica	<i>Pag. 112</i>
Disbiosi e fragilità nella donna	<i>Pag. 114</i>
I probiotici come alleati sistemici anti-fragilità	<i>Pag. 119</i>
Probiotici, integratori e strategie anti-age: focus sui connettivi	<i>Pag. 125</i>

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

Microbioma intestinale: evoluzione dei metodi di studio e indicazioni per il clinico	<i>Pag. 135</i>
Microbiota vaginale e disbiosi permissivi	<i>Pag. 143</i>
Regolazione del dolore attraverso il microbiota intestinale: potenziali meccanismi e strategie di intervento	<i>Pag. 151</i>
Disbiosi e PCOS: ruolo dell'alfa-lattoalbumina	<i>Pag. 161</i>
Dolore genitale e sessuale dopo il parto: il ruolo del timolo nell'igiene intima	<i>Pag. 174</i>