

Infiammazione e dolore nella vestibolite vulvare: diagnosi e terapia

Filippo Murina

Servizio di Patologia Vulvare

Ospedale V. Buzzi-ICP, Università di Milano

Direttore Scientifico Associazione Italiana Vulvodinia

Premessa

L'International Society for the Study of Vulvovaginal disease (ISSVD) definisce la **vulvodinia come un disturbo vulvare spesso descritto come bruciore, dolore o dispareunia, in assenza di alterazioni obiettive visibili di un qualche rilievo o di specifici disturbi neurologici clinicamente identificabili, della durata di almeno 3 mesi** (Haefner, 2007).

Nella maggior parte delle pazienti (80% circa) il **vestibolo vaginale** è la sede dove è concentrato il bruciore: in questi casi si parla di **vestibolodinia (VB)** o **vestibolite vulvare (VV)**.

Le terminazioni libere del **nervo pudendo** hanno una fitta ramificazione nel vestibolo vaginale, in misura maggiore rispetto a quanto avviene nella vagina. Queste sono di fatto i recettori del dolore e si trovano subito al di sotto della mucosa, formando un intreccio di reti sensitive pronte a trasmettere gli stimoli sensitivi al midollo spinale.

La VB può essere considerata una sindrome da **dolore neuropatico a genesi multifattoriale**. Il dolore neuropatico si può definire come una disfunzione del sistema somatosensoriale, conseguente ad una lesione od a uno stimolo irritativo innescante una cascata di eventi, dove elemento cardine è un processo infiammatorio di tipo neurogenico.

Obiettivo della presentazione

Illustrare i meccanismi fisiopatologici responsabili del dolore e della dispareunia presenti nella VB, con particolare riferimento all'**infiammazione neurogenica** che è alla base delle disfunzioni del sistema nervoso periferico e centrale, e delle associate alterazioni della muscolatura del pavimento pelvico.

Fornire le linee guida per un approccio terapeutico alla VB.

Risultati

La valutazione istologica della mucosa vestibolare di pazienti con VB ha evidenziato un **incremento numerico e volumetrico delle terminazioni nervose** del dolore nello stroma in stretta adiacenza all'epitelio, rispetto a soggetti non affetti da malattia (Goetsch et Al, 2010), nonché una proliferazione con dislocazione delle fibre profonde del dolore che si superficializzano, superando la membrana basale.

Questi fenomeni di modificazione della citoarchitettura tessutale sono alla base di due elementi correlati alle sindromi da dolore neuropatico: l'**iperalgesia** (marcata accentuazione di uno stimolo doloroso) e l'**allodinia** (percezione dolorosa di uno stimolo che normalmente non causa dolore: per esempio lo stimolo tattile normale viene sentito come dolore urente).

L'alterazione delle fibre nervose è in grado di indurre delle scariche spontanee ed ectopiche nelle strutture neuronali midollari, amplificando i meccanismi di percezione del dolore fenomeno definibile come **sensibilizzazione periferica**.

L'infiammazione è ritenuta essere elemento cardine nell'insorgenza del dolore neuropatico. Tra i vari mediatori coinvolti nel processo flogistico, due svolgono un ruolo di primaria importanza: il Nerve Growth Factor (NGF) e alcune citochine.

Il NGF appare essere una molecola chiave nell'orchestrazione dell'infiammazione neuropatica; il mediatore è rilasciato da diverse cellule a seguito di un insulto tissutale, e ha numerosi ruoli di tipo pro-infiammatorio. Il NGF induce iperalgesia nelle terminazioni nocicettive attraverso un meccanismo diretto, ed indirettamente tramite lo stimolo alla produzione di altre neurotropine algogene.

Le principali cellule che liberano NGF sono i **mastociti**: questi elementi contengono numerosi granuli stipati nel citoplasma che, andando incontro a un processo di de-granulazione, riversano in sede tissutale numerosi mediatori pro-infiammatori, fra cui elevate quantità di NGF.

Nelle donne con vestibolodinia è stata evidenziata un'**elevata concentrazione di mastociti, soprattutto in forma de-granulata**; l'infiltato infiammatorio mastocitario è concentrato nella sottomucosa, in particolare in zone adiacenti (Goetsch et Al, 2010).

Fattori trigger dell'infiammazione neurogenica possono essere vari e sovrappponibili. Ripetuti stimoli fisici, chimici e meccanici attivano i mastociti locali provocandone la degranulazione, con conseguente secrezione dei mediatori che sensibilizzano e inducono la proliferazione delle fibre nervose nocicettive.

Molte pazienti con VB riportano un'anamnesi di **ripetute candidosi vulvo-vaginali** (Edgardh e Abdelnoor, 2007).

In modelli animali è stato dimostrato come l'insulto micotico ricorrente provochi allodinia vestibolo-vaginale, che perdura anche alla risoluzione dell'evento infettivo che lo ha provocato in origine.

Si è evidenziato come l'ipersensibilità al dolore in disturbi funzionali quali la sindrome fibromialgica e il colon irritabile sia correlata a un incremento dell'attivazione di aree cerebrali da parte di stimoli solitamente non dolorosi. Questo peculiare comportamento cerebrale è stato dimostrato, attraverso l'utilizzo della risonanza magnetica funzionale, anche nelle donne con VB (Pukall et Al, 2005). Ciò dimostra come la percezione anomala vestibolare abbia un correlato di iperattivazione di aree cerebrali che solitamente non sono attivate dal semplice stimolo tattile; questo processo è definibile come **sensibilizzazione centrale**.

Studi elettromiografici condotti sul pavimento pelvico delle donne con VB evidenziano una situazione di ipertono fino all'**80-90% dei casi** (Glazer et Al, 1998).

Non è chiaro se la vulvodinia riflette una disfunzione del pavimento pelvico con trigger point di dolore, o se sia una forma di dolore riferito come risultato di una disfunzione della percezione nocicettiva vestibolare. Ciononostante non è importante che cosa dà inizio al processo (se il muscolo o il nervo), ma come la disfunzione della muscolatura pelvica contribuisca sia al peggioramento dei fattori predisponenti, sia alla gravità stessa dei sintomi.

L'entità dell'ipertono muscolare può essere diversa da una paziente all'altra, diventando un target importante del programma di cura.

La terapia moderna della VB deve prevedere un approccio personalizzato e multimodale costruito in relazione alle caratteristiche di malattia della singola paziente, pur seguendo degli obiettivi comuni correlati ai meccanismi fisiopatologici che la generano (Graziottin e Murina, 2011).

I **punti chiave del programma di cura saranno**, pertanto, indirizzati a:

- ridurre i fattori scatenanti e gli stimoli irritativi
- bloccare la sensibilizzazione periferica e centrale
- ridurre l'ipertono della muscolatura del pavimento pelvico
- agire sulle disfunzioni psicosessuali associate alla vulvodinia

Riduzione dei fattori scatenanti e degli stimoli irritativi

Il controllo dell'iperattività mastocitaria, elemento cardine dell'infiammazione neurogenica, è un fondamento della terapia della VB.

Devono essere evitati i saponi o detergenti inadeguati fonte di stimoli chimici locali, come pure i rapporti sessuali nelle fasi di non sostanziale risoluzione della malattia: questi sono elementi importanti per evitare ulteriori microtraumi in grado di stimolare l'attivazione mastocitaria.

Le infezioni ricorrenti da Candida possono essere un fattore scatenante: in tal caso può essere opportuna una terapia profilattica a lungo termine. Un protocollo a base di fluconazolo a 200 mg in uno schema posologico personalizzato di relativa breve durata si è dimostrato efficace nella prevenzione delle candidiasi vulvovaginali (Murina et Al, 2011).

Accanto a misure specifiche di prevenzione dell'infiammazione neurogenica, utile si è dimostrato l'uso della palmitoletanolamide quale agente in grado di ridurre la degranulazione mastocitaria (Murina et Al, 2012).

Blocco della sensibilizzazione periferica e centrale

Farmaci quali l'amitriptilina o la gabapentina, e terapie fisiche quali la stimolazione nervosa elettrica transcutanea (TENS), si sono dimostrati efficaci nel ridurre iperalgesia e l'allodinia, espressione della sensibilizzazione centrale e periferica. La TENS, in particolare, tecnica innocua e facilmente riproducibile, ha evidenziato un tasso di risposta positiva del 65-70%, purché utilizzata con adeguati parametri di stimolazione e per una sufficiente durata (Murina et Al, 2008).

L'amitriptilina è il farmaco maggiormente utilizzato nella VB, e seppur parzialmente efficace (47% risposta positiva), risente della difficoltà nel raggiungimento di un dosaggio terapeutico ottimale, per la frequente comparsa di effetti collaterali (sedazione, stipsi ed incremento ponderale) (Graziottin e Murina, 2011).

Utile può essere l'associazione di più principi attivi per ottenere un effetto sinergico, con minori effetti collaterali.

Quando l'ipersensibilità vestibolare è molto localizzata con prevalente dispareunia, può essere utile l'infiltrazione sottomucosa del trigger point con corticosteroidi associati ad anestetici locali. Il razionale è agire nei confronti della flogosi perineurale, con un'associata azione desensibilizzante operata dall'anestetico nei confronti dell'amplificato firing neuronale. Questa tecnica può avere buoni risultati (sino 60% risposta positiva), purché si selezionino in modo accurato le pazienti da sottoporvi (Murina et Al, 2002).

Riduzione dell'ipertono della muscolatura del pavimento pelvico

Un ampio spettro di tecniche possono essere utilizzate per ridurre l'iperattività della muscolatura del pavimento pelvico: esercizi di rilassamento, massaggio interno (vaginale) ed esterno, pressione sui trigger point, biofeedback elettromiografico e dilatatori vaginali (Graziottin e Murina, 2011).

Spesso le pazienti non hanno "consapevolezza" dei loro muscoli pelvici: abituarsi a percepire le tensioni durante la giornata è il primo passo per imparare a mantenerli rilassati. Il muscolo elevatore dell'ano iperattivo può essere rilassato grazie all'iniezione intramuscolare di tossina botulinica. L'azione primaria della neurotossina botulinica è la chemiodenervazione del muscolo tramite il blocco del rilascio presinaptico di acetilcolina alla giunzione neuromuscolare, con conseguente paralisi (reversibile) del muscolo stesso; recentemente è stata dimostrata anche un'azione nocicettiva diretta della tossina, portando ad utilizzarla anche come farmaco alternativo ai corticosteroidi + anestetici locali nell'infiltrazione dei trigger point vestibolari.

La maggior parte degli studi sull'uso della tossina botulinica nella sindrome del dolore vulvare riguardano lo spasmo del pavimento pelvico e quindi l'inibizione della spasticità muscolare. Questi trial forniscono dati preliminari ottimistici (65% di miglioramento dei sintomi) che meritano ulteriori ricerche per stabilire il dosaggio standard e il numero ottimale di infiltrazioni (Graziottin e Murina, 2011).

Azione sulle disfunzioni psicosessuali associate alla vulvodinia

La convivenza con il dolore genitale cronico ha spesso conseguenze sul piano psicosessuale: pertanto, una terapia sessuologica quale quella cognitivo-comportamentale può essere utile a ridurre il dolore vulvare e a migliorare la risposta sessuale. È importante tenere presente che la riduzione della dispareunia in sé non porta necessariamente al recupero della funzione sessuale, soprattutto nelle donne con una vulvodinia di lungo periodo. In questi casi, la terapia sessuologica, il counselling di coppia, la psicoterapia, o una loro combinazione, è molto utile ad un recupero il più ampio possibile di una vita di relazione appagante.

Conclusioni

La vulvodinia è una sindrome di dolore neuropatico ad etiologia multifattoriale. Deve essere affrontata in modo rigoroso, attento alla fisiopatologia, così da disegnare protocolli di cura personalizzati in grado di modificare i fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento, di curare il processo di sensibilizzazione centrale e periferica, nonché di aiutare la donna e la coppia a recuperare un'intimità soddisfacente dal punto di vista sessuale.

Bibliografia essenziale

- Edgardh K, Abdelnoor M. Vulvar Vestibulitis and Risk Factors: a Population-based Case-control Study in Oslo. *Acta Derm Venereol*, 87 (2007) 350-4
- Glazer HI, Jantos M, Hartmann EH, Swenclonis C. Electromyographic comparisons of the pelvic floor in women with dysesthetic vulvodinia and asymptomatic women, *J Reprod Med*, 43 (1998) 959-962
- Goetsch MF, Morgan TK, Korcheva VB, et Al. Histologic and receptor analysis of primary and secondary vestibulodynia and controls: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 614.e1-8
- Graziottin A, Murina F. Vulvodinia. Strategie di diagnosi e cura. Springer Verlag Italia, Milano, 2011 (trad. ingl. Graziottin A Murina F. Clinical management of vulvodynia. Springer Verlag Italia, Milano, 2011)
- Haefner HK. Report of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease terminology and classification of vulvodynia. *J Low Genit Tract Dis* 2007; 11: 48-9
- Murina F, Graziottin A, Felice R, Radici GL, Di Francesco S. The recurrent vulvovaginal candidiasis: proposal of a personalized therapeutic protocol. *ISRN Obstet Gynecol*. 2011; 2011: 80605
- Murina F, Graziottin A, Felice R, Radici G, Tognocchi C. Vestibulodynia: synergy between palmitoylethanolamide-polidatin and transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *J of Lower Genital Tract Dis*. In Press, 2012
- Murina F, Tassan P, Roberti P, Bianco V. Treatment of vulvar vestibulitis with submucous infiltrations of methylprednisolone and lidocaine. An alternative approach. *J Reprod Med*. 2001; 46 (8): 713-716
- Murina F, Bianco V, Radici G, Felice R, Di Martino M, Nicolini U. Transcutaneous electrical nerve stimulation to treat vestibulodynia: a randomised controlled trial. *BJOG* 2008; 115: 1165-1170
- Pukall CF, Strigo IA, Binik YM, Amsel R, Khalife S, Bushnell MC. Neural correlates of painful genital touch in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Pain*, 115 (2005) 118-27



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

Convegno ECM

***“La donna e il dolore pelvico:
da sintomo a malattia,
dalla diagnosi alla terapia”***

Coordinatori Scientifici:
Prof.ssa Alessandra Graziottin
Dott. Filippo Murina

Atti del Congresso





Programma

08.00 - 08.45	Accoglienza e registrazione
08.45 - 09.00	Presentazione del corso e benvenuto ai partecipanti Alessandra Graziottin e Filippo Murina
	Infiammazione e dolore: dalla fisiopatologia alle comorbilità in ambito pelvico (1^a parte)
Moderatori:	Maria Adele Giamberardino e Vincenzo Stanghellini
09.00 - 09.30	Alessandra Graziottin (Milano) Infiammazione e dolore: ruolo del mastocita
09.30 - 10.00	Vincenzo Stanghellini (Bologna) Infiammazione e dolori intestinali
10.00 - 10.30	Daniele Grassi (Modena) Infiammazione e dolore vescicale
10.30 - 11.00	Maria Adele Giamberardino (Chieti) Dolore viscerale: dalla fisiopatologia alla semeiotica
11.00 - 11.15	Coffee break
	Infiammazione e dolore: dalla fisiopatologia alle comorbilità in ambito pelvico (2^a parte)
Moderatori:	Alessandra Graziottin e Paolo Vercellini
11.15 - 11.45	Filippo Murina (Milano) Infiammazione e dolore nella vestibolite vulvare: diagnosi e terapia
11.45 - 12.15	Paolo Vercellini (Milano) Infiammazione e dolore nell'endometriosi: diagnosi e terapia
12.15 - 12.45	Flavio Mombelli (Milano) Infiammazione e depressione: nuove evidenze e implicazioni cliniche
12.45 - 13.15	Discussione plenaria



13.15 - 14.00	Pranzo
	<i>Mestruazioni, infiammazione e dolore: dalla ricerca alle indicazioni terapeutiche</i>
Moderatori:	<i>Annamaria Paoletti e Marco Gambacciani</i>
14.00 - 14.30	<i>Alessandra Graziottin (Milano)</i> Mestruazioni, infiammazione e comorbilità associate
14.30 - 15.00	<i>Angelo Cagnacci (Modena)</i> Infiammazione e dolore, mastociti e progestinici: nuovi spazi terapeutici?
15.00 - 15.30	<i>Franca Fruzzetti (Pisa)</i> Sindrome premenstruale e infiammazione
15.30 - 16.00	<i>Anna Maria Paoletti (Cagliari)</i> Il ruolo della contraccuzione nella cura del dolore associato alla mestruazione
	<i>Dolore pelvico: dalle cause neglette a nuove prospettive di diagnosi e terapia</i>
Moderatori:	<i>Alessandra Graziottin e Filippo Murina</i>
16.00 - 16.30	<i>Marco Gambacciani (Pisa)</i> Il dolore pelvico da cause articolari, muscolari e ossee in post menopausa: prospettive terapeutiche
16.30 - 17.00	<i>Alessandra Graziottin (Milano)</i> Candida recidivante, comorbilità e dolore: fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento
17.00 - 17.30	<i>Filippo Murina (Milano)</i> Candida recidivante: diagnosi e terapia
17.30 - 18.00	<i>Alessandra Graziottin e Filippo Murina</i> Compilazione TEST ECM Conclusioni

Indice

Infiammazione e dolore: il ruolo del mastocita <i>Alessandra Graziottin</i>	pag. 05
Infiammazione, dolore e depressione <i>Alessandra Graziottin</i>	pag. 09
Infiammazione e dolore intestinale <i>Vincenzo Stanghellini, Giovanni Barbara, Cesare Cremon, Rosanna Cigliandri, Marco Marcellini, Lara Bellacosa</i>	pag. 17
Infiammazione e dolore vescicale <i>Daniele Grassi</i>	pag. 21
Dolore viscerale: dalla fisiopatologia alla semeiotica <i>Maria Adele Giamberardino, Giannapìa Affaitati, Mariangela Lopopolo, Raffaele Costantini</i>	pag. 31
Infiammazione e dolore nella vestibolite vulvare: diagnosi e terapia <i>Filippo Murina</i>	pag. 37
Infiammazione e dolore nell'endometriosi: diagnosi e terapia <i>Paolo Vercellini Alessandra Graziottin</i>	pag. 41
Infiammazione e depressione: nuove evidenze e implicazioni cliniche <i>Flavio Mombelli</i>	pag. 51
Mestruazioni, infiammazione e comorbilità associate <i>Alessandra Graziottin</i>	pag. 53
Infiammazione e dolore, mastociti e progestinici: nuovi spazi terapeutici? <i>Angelo Cagnacci</i>	pag. 55
Sindrome premenstruale e infiammazione <i>Franca Fruzzetti, Roberta Manca</i>	pag. 59
Il ruolo della contraccuzione nella cura del dolore associato alla mestruazione <i>Anna Maria Paoletti, Mariagrazia Perseu, Maria Francesca Marotto, Monica Pilloni, Marisa Orrù, Pierina Zedda, Maria Francesca Fais, Maria Elena Malune, Elisabetta Batzella, Valentina Caddeo, Manuela Neri, Gian Benedetto Melis</i>	pag. 63
Il dolore pelvico da cause articolari, muscolari e ossee in post menopausa: prospettive terapeutiche <i>Marco Gambacciani</i>	pag. 67
Candida recidivante, comorbilità e dolore Fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento <i>Alessandra Graziottin Filippo Murina</i>	pag. 69
Candida recidivante: diagnosi e terapia <i>Filippo Murina Alessandra Graziottin</i>	pag. 73