

PROBLEMATICHE GENITALI E TERAPIE TOPICHE: CHE COSA FARE E CHE COSA NON FARE

Filippo Murina

Responsabile Servizio di Patologia del Tratto Genitale Inferiore e Centro Menopausa
Ospedale Vittore Buzzi – Università degli Studi di Milano

INTRODUZIONE

La vulva è rivestita da epители con caratteristiche differenti. Le **grandi labbra** presentano un epitelio squamoso stratificato cheratinizzato di derivazione ectodermica, dove si ritrovano numerose ghiandole sudoripare e sebacee, e annessi piliferi. Queste si congiungono anteriormente a formare la commessura labiale anteriore, e si fondono posteriormente con il tessuto circostante alla commessura posteriore per sconfinare nel perineo, area tissutale che separa l'introito vaginale dalla regione perianale. Le piccole labbra, situate medialmente alle grandi labbra, presentano un epitelio squamoso che progressivamente mostra una riduzione della cheratinizzazione superficiale, l'assenza di annessi piliferi e ghiandole sudoripare, e un incremento di ghiandole sebacee. Le **piccole labbra** possono presentare delle piccole formazioni bianco giallastre definite spot del Fordyce, costituite da microghiandole sebacee più o meno addensate. Qui, inoltre, manca la componente di tessuto adiposo sottocutaneo, ben rappresentata invece nelle grandi labbra, mentre è presente un connettivo frammisto a una ricca rete micro-vascolare.

Questa porzione della regione vulvare, unitamente al vestibolo vaginale, presenta **una marcata innervazione** che si spinge oltre la membrana basale (Ozalp et al, 2015). Tale elemento è di particolare rilevanza negli interventi di correzione chirurgica di condizioni di ninfomegalia. Tecniche troppo aggressive o inadeguate possono infatti creare problematiche iatogene di dolore difficili da risolvere.

Le piccole labbra, al limite mediale, sconfinano nel **vestibolo vaginale**, in corrispondenza della linea di Hart, dove l'epitelio squamoso viene sostituito da un rivestimento di tipo transizionale di origine endodermica. Il vestibolo vaginale è l'area anatomica compresa lateralmente dalla linea di Hart, limite ideale che identifica la zona di passaggio tra faccia interna del piccolo labbro ed epitelio transizionale di origine endodermica, e cranialmente dai residui imenali.

Due sono **gli elementi peculiari** di questa regione:

- la ricchezza di terminazioni nervose di tipo sensitivo che, spingendosi ben oltre la membrana basale, rappresentano una particolare fonte di nocicezione;
- l'elevata concentrazione di recettori ormonali di tipo estrogenico e androgenico, in particolare in adiacenza agli elementi ghiandolari presenti in tale zona.

La **cute vulvare**, come quella di altri distretti corporei, presenta un film idrolipidico superficiale, che ha funzioni protettive di barriera. Fattori locali tra cui il calore, l'umidità e l'attrito indeboliscono la funzione della barriera cutanea vulvare, contribuendo all'irritazione vulvare. Il film idrolipidico viene ulteriormente danneggiato dalla maggior parte delle patologie vulvare, e il suo ripristino è elemento essenziale dei protocolli di cura.

LA SINDROME GENITOURINARIA DELLA MENOPAUSA

La menopausa segna un netto declino della funzione di barriera della cute, oltre che delle capacità di modulazione della risposta immune locale, attribuendo ai tessuti vulvovaginali una particolare sensibilità a questi cambiamenti legati all'età (Elias e Ghadially, 2002).

In tutte le fasi della vita, la regione vulvare e, in particolare, l'area vestibolare sono più sensibili a un'ampia gamma di irritanti e allergeni rispetto ad altri siti cutanei, e questa vulnerabilità è maggiore dopo la menopausa.

La riduzione del livello di estrogeni in menopausa può fare insorgere la sindrome genitourinaria della menopausa (GSM), definita come un insieme di sintomi e segni del tratto genitale inferiore e della porzione distale delle vie urinarie. I sintomi della GSM sono riassumibili in bruciore, secchezza vulvovaginale, dispareunia e una sindrome disurica (bruciore e urgenza minzionale) con facilitazione all'insorgenza di infezioni delle vie urinarie (Portman e Gass, 2014).

DERMATITI DA CONTATTO

La dermatite da contatto è una malattia infiammatoria causata dall'esposizione a un agente esterno che agisce come irritante diretto (dermatite irritante da contatto) o come antigene, stimolando una reazione immunologica (dermatite allergica da contatto) (Bauer et al, 2005).

Il bruciore o l'irritazione sono più comunemente associati a una dermatite irritativa da contatto, mentre il prurito è spesso sintomo principale di una dermatite allergica da contatto, sebbene ci possa essere una sovrapposizione dei sintomi.

Evidenze scientifiche indicano che la vulva dimostra una maggiore reattività a sostanze irritanti rispetto ad altri distretti cutanei (Bauer et al, 2005). Questi elementi sono ulteriormente accentuati in post-menopausa, dove la carenza estrogenica rende i rivestimenti ancora più vulnerabili. Numerosi prodotti da banco presentano un'elevata presenza di allergeni e principi attivi potenzialmente irritanti.

Una recente survey in donne in postmenopausa ha evidenziato come oltre la metà delle donne intervistate aveva utilizzato almeno un prodotto da banco negli ultimi 3 mesi e un terzo di esse 2 o più prodotti, con particolare riferimento ad anestetici, lubrificanti, antimicotici e cortisonici (Erekson et al, 2014). Sempre crescente è la preferenza nell'utilizzo di prodotti topici di origine vegetale, derivante principalmente dall'idea che tali principi attivi siano più naturali e quindi sicuri rispetto a quelli di derivazione chimico-sintetica.

In uno studio su 66 pazienti, si è evidenziato come il 60% circa utilizzava prodotti naturali (creme e ovuli vaginali), e il 17% circa ne segnalava un uso abitudinario. I prodotti vegetali più comunemente utilizzati erano camomilla, aloe vera, *calendula officinalis* e arnica montana (Corazza et al, 2016). Fino al 20% circa di queste pazienti riferiva effetti collaterali con conseguente peggioramento dei problemi preesistenti quali dermatite, prurito, bruciore, eritema, gonfiore e vescicolazione.

DERMATOSI VULVARI

In post-menopausa sono più frequenti dermatosi vulvare (Tabella 1) quali il lichen scleroso, che modificano ulteriormente le caratteristiche del connettivo della cute vulvare che appare addensato, poco elastico e rivestito da un epitelio assottigliato e quasi costantemente privo del film idrolipidico protettivo di superficie. Le dermatosi vulvare sono affezioni infiammatorie croniche che coinvolgono l'epitelio e il derma, potendo indurre una rilevante sintomatologia caratterizzata da prurito, bruciore, irritazione e dispareunia. La presenza di aree bianche piane e/o rilevate, unitamente ad alterazioni morfo-architetturali, sono gli elementi tipici che contraddistinguono la malattia.

- Lichen sclerosus
- Lichen planus
- Lichen simplex
- Dermatite irritativa allergica o da contatto
- Psoriasi vulvare
- Malattie autoimmuni bollose (pemfigo e pemfigoide)

Tabella 1 - Principali dermatosi vulvare

Modificata da F. Murina, *Manuale di colposcopia e patologia del tratto genitale inferiore*, Minerva Medica 2018

DERMATOSI: OPZIONI TERAPEUTICHE

Il trattamento ottimale delle dermatosi deve essere multi-target e finalizzato al ripristino della fisiologica funzione di barriera della cute vulvare, parallelamente al ridimensionamento della componente infiammatoria. L'approccio può avere una componente generale utilizzabile per le varie forme di dermatosi, con peculiarità legate alle diverse forme di malattia.

Gli steroidi topici sono spesso utilizzati per la terapia delle dermatosi e costituiscono un elemento rilevante del protocollo di cura. Questi vengono distinti in classi che ne caratterizzano la potenza antinfiammatoria ed immunosoppressiva.

La potenza è inversamente proporzionale alla possibilità di indurre effetti collaterali, quali dermatiti da contatto, eritema, assottigliamento epiteliale e infezioni sovrapposte (Tabella 2). L'assorbimento sistemico, seppur possibile, è poco frequente e per lo più ipotizzabile in caso di utilizzo di quantità molto elevate di principio attivo.

Lubrificanti e idratanti sono un presidio importante di primo livello nelle donne con GSM, che però risolve in modo sostanziale il problema solo in una limitata percentuale di soggetti. Ciononostante, sono un utile supporto in aggiunta a terapie specifiche, purché si utilizzino prodotti selezionati riguardo i costituenti che possono potenzialmente creare fenomeni di irritazione e allergizzazione.

La terapia estrogenica locale si è dimostrata efficace nel modificare le alterazioni anatomo-funzionali della vagina, come pure nel ridurre la sintomatologia riferibile alla GSM.

CLASSE	PRINCIPIO ATTIVO
Classe I: ultrapotenti	Clobetasolo propionato 0.05% Diflucortolone valerato 0.3% Fluocinolone acetonide 0.2%
Classe II: potenti	Triamcinolone acetonide 0.1% Mometasone furoato 0.1% Betametasone valerato 0.1%
Classe III: media potenza	Idrocortisone butirrato 0.1% Betametasone dipropionato 0.05%
Classe IV: bassa potenza	Desametasone 0.1% Idrocortisone acetato 0.1%

Tabella 2 - Classificazione degli steroidi topici
Modificata da F. Murina, Manuale di colposcopia e patologia del tratto genitale inferiore, Minerva Medica 2018

Basse dosi di preparazioni a base di estrogeni sono efficaci e generalmente sicure, comportando un limitato assorbimento sistemico. La percentuale di riduzione dei sintomi può anche arrivare al 70-80% dei casi (NAMS 2017).

L'estriolo è l'estrogeno che rappresenta il miglior profilo di sicurezza, essendo a scarso assorbimento sistemico e prodotto finale di conversione ormonale. Lo schema posologico deve essere personalizzato. Solitamente una risposta terapeutica si ottiene dopo 2-3 settimane di utilizzo quotidiano; successivamente la frequenza di applicazione va ridotta a 2-3 applicazioni alla settimana per una terapia di mantenimento, e in generale attraverso l'uso della minima dose sufficiente a mantenere l'effetto terapeutico positivo. È fondamentale considerare un trattamento che preveda come target anche il vestibolo vaginale. È possibile, inoltre, che vi possano essere alterazioni trofiche precoci solo a questo livello, condizionando sechezza e dispareunia, in presenza di un trofismo vaginale ancora conservato.

Bibliografia

- Bauer A, Rodiger C, Greif C, et al. Vulvar dermatosis-irritant and allergic contact dermatitis of the vulva. Dermatology 2005; 210: 143-9
- Corazza M, Virgili A, Toni G, et al. Level of use and safety of botanical products for itching vulvar dermatosis. Are patch tests useful? Contact Dermatitis 2016; 74: 289-94
- Elias PM, Ghadially R. The aged epidermal permeability barrier: basis for functional abnormalities. Clin Geriatr Med. 2002; 18: 103-120
- Erikson EA, Martin DK, Brousseau EC, et al. Over-the-counter treatments and perineal hygiene in postmenopausal women. Menopause 2014; 21 (3): 281-5
- Ozalp SS, Telli E, Yalcin OT, Oge T, Karakas N. Vulval pruritus: the experience of gynaecologists revealed by biopsy. J Obstet Gynaecol 2015; 35: 53-6
- Portman DJ, Gass ML. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Menopause 2014; 21 (10): 1063-1068
- The 2017 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society (NAMS). Menopause, Vol. 24, No. 7, 2017



Fondazione
Alessandra Graziottin onlus
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

www.fondazionegraziottin.org

LA DONNA DAI 40 ANNI IN POI

*Progetti di salute
e strategie
terapeutiche*

MILANO
24 Maggio 2019

ATTI E APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

a cura di Alessandra Graziottin

PROGRAMMA

08.45 • 09.00 *Introduzione del corso*

Giovanni Biggio (Cagliari), Alessandra Graziottin (Milano),
Rodolfo Siritto (Genova)

09.00 • 09.30 *Lettura inaugurale*

Il cervello della donna dopo i 40 anni: aspetti neurobiologici e neuroendocrini

Giovanni Biggio (Cagliari)

Introduce: Vincenzo Stanghellini (Bologna)

09.30 • 11.00 *Tavola Rotonda*

Progetti di salute dopo i 40 anni: vulnerabilità endocrine

Moderatori: Franca Fruzzetti (Pisa), Rodolfo Siritto (Genova)

09.30 • 09.50 *Mestruazione, infiammazione e comorbilità, dopo i 40 anni*

Alessandra Graziottin (Milano)

09.50 • 10.10 *La fertilità dai 40 anni in poi: vulnerabilità e opportunità*

Eleonora Porcu (Bologna)

10.10 • 10.30 *Sindrome metabolica: stili di vita e ormoni sessuali*

Stefano Luisi (Siena)

10.30 • 10.50 *I disturbi del sonno come sentinella di disregolazioni neurovegetative premenopausali*

Luigi Ferini Strambi (Milano)

10.50 • 11.00 *Discussione plenaria*

11.00 • 11.30 *Coffee break*

11.30 • 12.00 *Lettura magistrale*

Il cervello viscerale della donna dopo i 40 anni: microbiota, tra ormoni e probiotici

Vincenzo Stanghellini (Bologna)

Introduce: Giovanni Biggio (Cagliari)

12.00 • 13.30 *Tavola Rotonda*

Le patologie benigne dopo i 40 anni: come scegliere tra le opzioni terapeutiche

Moderatori: Filippo Murina (Milano), Stefano Uccella (Biella)

12.00 • 12.20 *La fibromatosi uterina: Il ruolo della terapia medica*

Alessandra Graziottin (Milano)

12.20 • 12.40 *Il ruolo della radiofrequenza*

Rodolfo Siritto (Genova)

12.40 • 13.00 *Il ruolo della miomectomia: quando, a chi, perché*

Mario Meroni (Milano)

13.00 • 13.20 *Endometriosi nella donna dopo i 40 anni: le peculiarità chirurgiche*

Marcello Ceccaroni (Verona)

13.20 • 13.30 *Discussione plenaria*

13.30 • 14.15 *Lunch*

14.15 • 14.45 Lettura magistrale

Salute cardiovascolare: fattori di rischio emergenti e tradizionali nella donna
Giovannella Baggio (Padova)
Introduce: Alessandra Graziottin (Milano)

14.45 • 16.35 Tavola rotonda

Menopausa precoce: vulnerabilità, sfide, opportunità terapeutiche
Moderatori: Mario Meroni (Milano), Eleonora Porcu (Bologna)

- 14.45 • 15.05 **La vagina come organo endocrino**
Linda Vignozzi (Firenze)
- 15.05 • 15.25 **Irregolarità mestruali: il ruolo della contraccuzione**
Anna Paoletti (Cagliari)
- 15.25 • 15.45 **Disturbi emocoagulativi e rischio trombotico: diagnosi e terapia**
Lidia Rota (Milano)
- 15.45 • 16.05 **Problematiche genitali e terapie topiche: che cosa fare e che cosa non fare**
Filippo Murina (Milano)
- 16.05 • 16.25 **Problematiche cosmetiche e terapie**
Fiorella Donati (Milano)
- 16.25 • 16.35 **Discussione plenaria**
-

16.35 • 17.35 Tavola rotonda

Competenza motoria dopo i 40 anni, tra vulnerabilità e opportunità
Moderatori: Fiorella Donati (Milano), Anna Maria Paoletti (Cagliari)

- 16.35 • 16.55 **Vitamina D: benefici scheletrici ed extrascheletrici nella donna**
Andrea Fabbri (Roma)
- 16.55 • 17.15 **Artrosi aggressiva: diagnosi e prospettive terapeutiche**
Alessandra Graziottin (Milano)
- 17.15 • 17.35 **Discussione plenaria**
-

17.35 • 18.35 Tavola rotonda

“Back on track”: il Rinascimento delle terapie ormonali, tra stili di vita e integratori
Moderatori: Giovannella Baggio (Padova), Lidia Rota (Milano)

- 17.35 • 17.55 **Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché**
Franca Fruzzetti (Pisa)
- 17.55 • 18.15 **Ruolo degli ormoni maschili in terapia sostitutiva: quando, a chi e perché**
Alessandra Graziottin (Milano)
- 18.15 • 18.35 **Le alternative agli ormoni: SERMS, fitoterapia, acido ialuronico, acido alfilipoico, probiotici**
Dania Gambini (Milano)
-

18.35 • 19.00 Discussione generale e conclusioni

Alessandra Graziottin, Giovanni Biggio, Rodolfo Sirito

19.00 • 19.15 Questionario ECM

I N D I C E

Introduzione	Pag. 06
Ringraziamenti	Pag. 07
Introduzione alla lettura inaugurale	Pag. 08
Il cervello della donna dopo i 40 anni: aspetti neurobiologici e neuroendocrini	Pag. 12
Mestruazione, infiammazione e comorbilità, dopo i 40 anni	Pag. 15
La fertilità dai 40 anni in poi: vulnerabilità e opportunità	Pag. 34
Sindrome metabolica, stile di vita e ormoni sessuali	Pag. 40
Introduzione alla lettura magistrale	Pag. 46
Il cervello viscerale della donna dopo i 40 anni: microbiota, tra ormoni e probiotici	Pag. 47
La fibromatosi uterina: il ruolo della terapia medica	Pag. 54
Miolisi in radiofrequenza: ablazione mirata dei miomi per via transvaginale, isteroscopica e laparoscopica in singolo o multi-accesso	Pag. 59
Il ruolo della miomectomia: quando? A chi? E perché?	Pag. 61
L'endometriosi nella donna dopo i 40 anni: le peculiarità chirurgiche	Pag. 64
Fattori di rischio emergenti e tradizionali per le malattie cardiovascolari: differenze di genere	Pag. 68
La vagina come organo endocrino	Pag. 70
Irregolarità mestruali: il ruolo della contraccezione dopo i 40 anni	Pag. 77
Disturbi emocoagulativi e rischio trombotico: diagnosi e terapia	Pag. 82

Problematiche genitali e terapie topiche: che cosa fare e che cosa non fare	<i>Pag. 86</i>
La donna dai quaranta anni in poi: problematiche cosmetiche e terapie	<i>Pag. 90</i>
Vitamina D: benefici scheletrici ed extrascheletrici nella donna	<i>Pag. 96</i>
Artrosi aggressiva: diagnosi e prospettive terapeutiche	<i>Pag. 100</i>
Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché	<i>Pag. 110</i>
Ruolo degli ormoni maschili in terapia sostitutiva: quando, a chi e perché	<i>Pag. 112</i>
Le alternative agli ormoni: SERMS, fitoterapia, acido ialuronico, acido alfa-lipoico, probiotici	<i>Pag. 122</i>

