

Semiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica nelle comorbidità dermatologiche

Filippo Murina

Responsabile Servizio di Patologia del Tratto Genitale Inferiore
U.O. Ostetricia e Ginecologia - Osp. V. Buzzi - Università di Milano

Introduzione

I **disturbi vulvari** sono tra le più frequenti cause di ricorso a un consulto sanitario. I sintomi associati al discomfort vulvare includono **bruciore, prurito, dispareunia**, con segni di possibili **modificazioni cutaneo-mucose**. La diagnosi di affezioni vulvari di tipo dermatologico può rappresentare una sfida per gli operatori sanitari, sia per gli aspetti multifattoriali che per la comorbidità con altre condizioni.

La diagnosi differenziale deve prevedere un'accurata e dettagliata **ispezione della vulva**, comprendendo anche il **perineo** e la **regione perianale**.

Semeiologia clinica: ruolo dell'ispezione vulvare

Le affezioni dermatologiche vulvari possono interessare **ogni fascia di età della donna**. La diagnosi può essere difficoltosa in relazione alla variabilità della sintomatologia che può presentarsi come prurito, bruciore, dispareunia, o sovente associazione di più disturbi, e come modificazione dell'aspetto e dell'architettura della regione vulvare.

La valutazione con un'adeguata fonte di luce consente di valutare **eventuali alterazioni morfologiche e strutturali della regione vulvare**. Il ricorso alla **vulvosopia**, intesa come visione colposcopica della vulva, consente l'ingrandimento dell'area da esaminare al fine di evidenziare aspetti correlati a modificazioni cromatiche tissutali, associate a patologie infiammatorie e neoplastiche.

Inoltre, si possono riscontrare modificazioni morfologiche legate a una ridotta vascolarizzazione con **variazioni fibrotiche stromali**, che si appalesano come **aree bianche piane o rilevate**. Infine, l'incremento di **cheratinizzazione** (lichenificazione) si rende evidente per la presenza di aree bianche rilevate isolate o diffuse (Moyal-Barracco e Wendling 2014).

La terminologia delle lesioni è essenziale per una corretta definizione semeiologica delle patologie vulvari.

Le **lesioni elementari dermatologiche** sono la base classificativa, sebbene alcune peculiarità proprie della regione vulvare portino a definizioni in parte differenti (Bornstein et al, 2012). **L'aspetto, il colore e la sede delle lesioni** sono gli elementi che guidano la diagnosi clinica di

una patologia a carico della regione vulvare (Murina et al, 2009).

In riferimento all'**aspetto delle lesioni**, si identificano aree piane, rilevate, lesioni con perdita di sostanza ed aree nodulari. Tali lesioni possono essere localizzate o diffuse ad ampie zone della regione vulvare:

- **aree piane**: sono macule o chiazze di ampiezza variabile, non rilevate e la cui consistenza alla palpazione non risulta aumentata;
- **aree rilevate**: una definizione dermatologica le identifica come **papule**, se minori in ampiezza di 1.5 centimetri, o **placche**, se maggiori di 1.5 centimetri, mentre alla palpazione risultano rilevate rispetto alla superficie;
- **lesioni con perdita di sostanza**. Comprendono:
 - **erosione**, se si riscontra una perdita di cute superficiale senza interessamento del derma;
 - **ulcerazione**, se la perdita di cute è più profonda con interessamento del derma.Nella pratica clinica la differenziazione è poco agevole e sovente i due aspetti morfologici coesistono.
- **lesioni nodulari**: la lesione è palpabile, sovente emisferica o con margini non ben definiti, a sviluppo superficiale o sottocutaneo, e con aspetto cistico o solido. Si parla, inoltre, di **vescicola** se la lesione ha dimensioni superiori a 1.5 centimetri, o **bolla** se maggiori di 1.5 centimetri.

Il **colore** di sospetta alterazione patologica vulvare riflette sia **gli aspetti vascolari della lesione**, sia **le capacità proliferative** del tessuto in relazione agli elementi cellulari che la possono caratterizzare. Avremo pertanto aree bianche, rosse, pigmentate o di colore simile alla cute circostante.

Dermatosi vulvari

Le dermatosi vulvari sono tra le più frequenti e importanti alterazioni dermatologiche vulvari. Sebbene il **prurito** sia il sintomo preponderante, spesso la donna lamenta bruciore, dolore e dispareunia.

Il lichen sclerosus, il lichen planus e il lichen simplex sono le dermatosi vulvari di più frequente riscontro.

1) Lichen sclerosus (LS)

E' definibile come **una malattia infiammatoria cronica della cute**, non infettiva e non neoplastica, con una predilezione dell'area genitale. La condizione è attualmente considerata come una **malattia autoimmune**, che si verifica in **soggetti geneticamente predisposti**.

Si è evidenziato che il 74% delle donne con LS può presentare **autoanticorpi** diretti verso la matrice extracellulare del derma (Oyama et al, 2003). Una predisposizione genetica è stata dimostrata in uno studio osservazionale di coorte di 1052 donne dove il 12% aveva una **storia familiare** di LS (Sherman et al, 2010).

Qualunque sia la patogenesi, la fase finale della cascata infiammatoria immunomediata determina un **aumento dell'attività collageno-sintetica dei fibroblasti**, che provoca un danno significativo al connettivo del derma. La ialinosi che caratterizza il LS, infatti, sembra essere l'esito finale di un processo continuo e persistente di produzione e degradazione di fibre elastiche e collagene.

Le pazienti affette da LS presentano come sintomo principale **prurito vulvare**, sovente **molto intenso**, nonché **bruciore**, legato a **erosioni e ulcerazioni**, e **dispareunia**, conseguenza della **stenosi dell'introito vaginale**.

La regione vulvare può apparire diffusamente biancastra, con aspetto madreperlaceo-avorio, sovente intervallata da aree bianche rilevate a superficie irregolare, segno di spiccata ipercheratosi. Spesso si evidenziano erosioni e/o ulcerazioni, edema clitorideo, scomparsa delle piccole labbra, piccoli ematomi e telangectasie, esito del continuo grattamento.

Il LS può essere **localizzato** o, più frequentemente, **espandersi alle regioni vicine** con placche biancastre atrofiche che confluiscono e possono interessare i solchi interlabiali, le piccole labbra, il perineo e la regione perianale. La mucosa vestibolo-vaginale è sempre risparmiata, anche se è possibile un coinvolgimento dei margini mucocutanei.

La progressione della malattia determina un'**involuzione dei genitali esterni**, con riassorbimento delle piccole labbra e riduzione dell'introito vaginale che può divenire stenotico con la frequente presenza di ulcerazioni alla commessura posteriore, derivanti dalla perdita di elasticità e da ripetuti traumatismi derivanti dalla penetrazione al rapporto sessuale.

2) Lichen planus (LP)

È una **dermatosi infiammatoria mucocutanea** di origine **autoimmune** a decorso cronico, che colpisce circa l'1% della popolazione generale. Spesso l'unica sede della malattia è il **distretto vulvovaginale**, ma possono essere presenti lesioni cutanee a carico di polsi, avambracci, gomiti, fianchi, sacro, alla superficie estensoria delle gambe o alle cosce, e lesioni della mucosa orale.

La patologia si manifesta prevalentemente in **soggetti di sesso femminile** (rapporto donne/uomini 3:2) in varie fasce di età, a partire dai 20 anni e con una **prevalenza maggiore** tra i 50 e i 70 anni (McPherson e Cooper 2010).

L'eziologia del LP non è nota, tuttavia la teoria più accreditata propone un meccanismo autoimmune, correlato a un'alterata immunoregolazione mediata dai linfociti T citotossici che determina un **danno dei cheratinociti epiteliali**. La modificazione degli antigeni di membrana, per ragioni non

ancora chiare, innesca **una risposta citotossica** da parte dei linfociti T, con conseguente morte per apoptosi del cheratinocita stesso (Cooper et al, 2005).

Alcuni studi hanno osservato, nei tessuti coinvolti, un **incremento significativo e geneticamente determinato di citochine**, in particolare $TNF\alpha$ e $IFN\gamma$. Secondo altri, infine, nell'eziologia del LP sono implicati anche fattori meccanici locali, quali il calore o lo sfregamento (Moyal-Barracco e Wendling 2014).

La forma più rilevante è quella **erosiva**, dove si evidenziano lesioni eritematoso-erosive violacee della mucosa vestibolare (aree rosse con erosioni e ulcerazioni), con possibile interessamento della vagina e del cavo orale. Ai bordi della lesione vi è un sottile disegno reticolare biancastro, e può essere presente una vaginite desquamativa con leucorrea giallastra. Le pazienti presentano spesso **bruciore, sanguinamento post-coitale, dispareunia e prurito**. Nella forma erosiva la complicanza più comune è la formazione di **sinechie**, localizzate a 1-2 centimetri dal vestibolo o a livello dei forni, che possono rendere difficoltosa se non impossibile l'inserzione dello speculum.

3) Lichen simplex cronico

È una dermatosi piuttosto comune (**30-40% dei riscontri in patologia vulvare**) e caratterizzata da un'eziologia multifattoriale. Alcuni studi ritengono che esistano **una predisposizione genetica, una costituzione atopica, un'ipereattività delle IgE e un'azione ridotta del sistema immune cellulo-mediato**. Si tratta quindi di una malattia che insorge su cute normale in seguito a stimoli ambientali o norme igienico-comportamentali non adeguate, quali calore, ritenzione di sudore, sfregamento, uso eccessivo di detergenti, applicazione di prodotti topici irritanti e irritazione da assorbente (Kellogg Spadt e Kusturiss, 2015).

Il prurito determina grattamento e l'azione fisica del grattamento causa prurito, attivando un circolo vizioso responsabile della dermatosi. Il lichen simplex può interessare molte regioni cutanee del corpo.

A livello vulvare la lesione acuta tipica è l'**eritema**. Quando il circolo **prurito-grattamento-prurito** si innesca e si automantiene a lungo, si assiste a un **ispessimento dell'epitelio e alla lichenificazione dello stesso**, con il tipico aspetto a placche bianche. La cute diventa coriacea e addensata, e può andare incontro a un processo erosivo per perdita di elasticità.

- o -

Numerose altre condizioni possono provocare lesioni erosive e/o ulcerative vulvari causa di dolore vulvare. L'herpes genitale, l'aftosi vulvare idiopatica, il lichen planus erosivo, la malattia di Crohn, la sindrome di Behçet, il pemfigo e il pemfigoide sono tutte patologie che devono essere

considerate in diagnosi differenziale in caso di lesioni ulcerative vulvari, e ancor più in caso di possibili lesioni neoplastiche, dove il polimorfismo di presentazione può essere legato a variabili aspetti clinico-vulvoscopici (tabella 1).

Tabella 1 - Diagnosi differenziale delle lesioni ulcerative vulvari			
Malattia	Interessamento extra genitale	Elementi istologici	Caratteristiche
Lichen Planus	Orale, cute	Infiltrato sottomucoso	Corpi di Civatte
Behçet	Oculare, cute	Vasculite	Uveite
Crohn	Intestinale	Granulomatosi	Sintomi intestinali
Herpes Genitale	-----	Degenerazione ballonizzante	Ricorrenza
Pemfigo	Orale, cute	Acantolisi intraepidermica	Immunofluorescenza
Pemfigoide	Orale, cute	Acantolisi subepidermica	Immunofluorescenza

Conclusioni

I **disturbi vulvari** sono tra le più frequenti cause di richiesta di visita ginecologica. I sintomi associati al discomfort vulvare includono **bruciore, prurito, dispareunia**, con segni di possibili **modificazioni cutaneo-mucose**.

Le lesioni dermatologiche più frequenti includono il **lichen sclerosus**, il **lichen planus** e il **lichen simplex cronico**. Hanno una **genesì autoimmune**. Fattori genetici aumentano la probabilità di sviluppare la malattia.

L'**esame obiettivo accurato** resta lo strumento principe per la diagnosi, che viene integrata con ulteriori esami, quali vulvosopia e biopsia mirata, quando indicato.

Bibliografia

- Bornstein J, Sideri M, Tatti S, Walker P, Prendiville W, Haefner HK; Nomenclature Committee of International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. 2011 Terminology of the vulva of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. J Low Genit Tract Dis. 2012 Jul; 16 (3): 290-5)
- Cooper SM, Dean D, Allen J, et al. Erosive lichen planus of the vulva: weak circulating basement membrane zone antibodies are present. Clin Exp Dermatol 2005; 30: 551e6
- Kellogg Spadt S, Kusturiss E. Vulvar dermatoses: a primer for the sexual medicine clinician. Sex Med Rev 2015; 3: 126-136
- McPherson T, Cooper S. Vulval lichen sclerosus and lichen planus. Dermatol Ther 2010; 23: 523–32
- Moyal-Barracco M, Wendling J. Vulvar dermatosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014 Oct; 28 7): 946-58. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.07.005. Review
- Murina F, Sideri M, Radici G, Bianco V. The role of vulvoscopy in the evaluation of dyspareunia, Wiley-Blackwell, 1/2009
- Oyama N, Chan I, Neill SM, et al. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. Lancet 2003; 362: 118e23
- Sherman V, McPherson T, Baldo M, et al. The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24:1 031e4

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

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

Prefazione e ringraziamenti	pag. 05
Il dolore vulvare nell'infanzia	pag. 08
Mastociti, infiammazione e comorbidità nel dolore viscerale	pag. 12
Dolore vulvare e dolore intestinale	pag. 19
Dolore vulvare e dolore vescicale	pag. 24
Dolore vulvare e dolore pelvico cronico	pag. 28
Vu-NET: il primo progetto italiano per lo studio, la ricerca e la formazione medica sul dolore vulvare	pag. 39
Semiologia del dolore vulvare nell'infanzia e nell'adolescenza	pag. 44
Semiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica nelle mutilazioni genitali femminili	pag. 47
Semiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica nelle comorbidità dermatologiche	pag. 51
Il dolore sessuale: semeiologia di vaginismo e dispareunia	pag. 56
Semiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica nel post parto e in puerperio	pag. 64
Semiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica in post menopausa, dopo tumori e cause iatrogene	pag. 70
Impatto del dolore vulvare e della dispareunia sulla sessualità maschile	pag. 74
Dolore vulvare e dolore pelvico cronico: ruolo della contraccettione ormonale con estradiolo valerato e dienogest	pag. 77
Fisioterapia nel dolore vulvare	pag. 85
Laser e chirurgia nella terapia del dolore vulvare	pag. 92
La psicoterapia nel dolore vulvare	pag. 97
Terapia antalgica nel dolore vulvare	pag. 100
Terapia multimodale del dolore vulvare: stili di vita e terapie farmacologiche, riabilitative, antalgiche e chirurgiche	pag. 108