

Semiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica in post menopausa, dopo tumori e cause iatrogene

Filippo Murina

*Responsabile, Servizio di Patologia del Tratto Genitale Inferiore, Ospedale V. Buzzi,
Università di Milano - Direttore Scientifico, Associazione Italiana Vulvodinia Onlus*

Introduzione

La sindrome genitourinaria della menopausa (Genitourinary Syndrome of Menopause, GSM) è definita come un insieme di segni e di sintomi associati alla riduzione degli estrogeni circolanti che determinano cambiamenti a livello vaginale, vulvare, dell'uretra e della vescica (Portman et Gass 2014).

La sindrome include:

- **sintomi genitali**, quali la secchezza vaginale, il bruciore e l'irritazione;
- **sintomi della sfera sessuale**, come la mancanza di lubrificazione e la dispareunia;
- **sintomi urinari**: urgenza, disuria e infezioni ricorrenti delle vie urinarie.

“Sindrome genitourinaria della menopausa” è pertanto una nuova definizione che comprende sia l'atrofia vulvovaginale sintomatica, sia i sintomi del basso tratto urinario. La precedente definizione di “atrofia vulvovaginale” descriveva invece l'apparenza della vulva e della vagina postmenopausali, senza specificare la presenza dei sintomi associati.

Sindrome genitourinaria della menopausa

La GSM si manifesta nel 25-50% delle donne in postmenopausa e, contrariamente ai sintomi vasomotori, **peggiora invece di migliorare con il trascorrere degli anni**. I disturbi diventano evidenti in genere **4-5 anni dopo la menopausa**, anche se talora possono manifestarsi più precocemente (Nappi et al, 2012).

La GSM è **maggiormente riferita dalle donne sessualmente attive** ed è uno dei più importanti determinanti della funzione sessuale e della salute uro-genitale, con risvolti significativi sulla qualità di vita.

I livelli circolanti di estradiolo nella donna in premenopausa variano tra i 40 e i 400 pg/ml e si riducono a meno di 20 pg/ml dopo la menopausa. L'elevata concentrazione dei recettori per gli estrogeni a livello vaginale, del vestibolo e del trigono vescicale regolano la maturazione e la proliferazione cellulare (Archer 2010).

Per “**menopausa iatrogena**” si intende una menopausa causata da un intervento medico:

- **chirurgico**: ovariectomia bilaterale, per condizioni benigne o maligne;
- **chemioterapico o radioterapico**.

In entrambe le situazioni si assiste a una compromissione sostanziale nella produzione di estrogeni, mentre la quota di androgeni può essere anch'essa ridotta o abolita, in rapporto al grado di compromissione delle cellule ilari del Leydig, cui compete la produzione androgenica ovarica.

Quando la menopausa iatrogena è **precoca**, evenienza di frequente riscontro, le probabilità di **un impatto pesante sul trofismo vulvo-vaginale** sono elevate.

I cambiamenti anatomici in menopausa includono **l'aumentato turnover del collagene, la riduzione dell'elastina, l'aumento del tessuto connettivo e la riduzione del flusso sanguigno a livello vaginale**, con conseguente assottigliamento dell'epitelio.

Il collagene di tipo III è quello quantitativamente più rappresentato, ed è responsabile delle capacità di flessibilità e distensione; mentre il collagene di tipo I riveste più spiccate proprietà di robustezza. La quota di collagene si riduce con l'aumentare dell'età e con la riduzione del tasso estrogenico. In particolare, si assiste a una variazione del rapporto tra collagene di tipo I e collagene di tipo III, a discapito di quest'ultimo.

Le **piccole labbra** si assottigliano e si riducono di volume, l'**introito vaginale** si costringe, le **caruncole imenali** scompaiono e perdono di elasticità, la **lubrificazione vaginale** diminuisce con conseguente dispareunia. Il meato uretrale appare prominente rispetto all'introito vaginale ed è vulnerabile ai traumi e alle infezioni.

Inoltre, **la riduzione degli estrogeni circolanti sembra determinare un incremento nella densità di innervazione sensoriale della vagina**. In particolare **a livello vestibolare**, la fitta rete di terminazioni nervose sensitive subisce un incremento della capacità nocicettiva, non più contrastata dell'effetto di protezione degli estrogeni, configurando una condizione di **vestibolodinia secondaria ad atrofia** (Griebing et al, 2012). E' stato, inoltre, evidenziato come l'iperalgia vestibolare ha **una matrice neuro-infiammatoria correlata all'incremento di attività mastocitaria**, che nel vestibolo delle donne in menopausa appare essere ancora più pronunciato. L'ipoestrogenismo, pertanto, ha effetto patogenetico non solo legato all'alterato trofismo, ma può innescare **un'inflammatione sito-specifica vestibolare correlata al dolore** (Leclair et al, 2013).

Gli estrogeni promuovono inoltre la formazione del glicogeno nell'epitelio squamoso.

I lattobacilli di Döderlein, parte della normale flora vaginale, dipendono dal glicogeno come fonte di energia e convertono il glicogeno in acido lattico, mantenendo il pH vaginale acido, fondamentale strumento

di difesa dalle infezioni. L'assottigliamento dell'epitelio vaginale determina **una riduzione del numero di cellule superficiali glicogenate**, con una conseguente alcalinizzazione dell'ambiente vaginale e un aumentato rischio di infezioni urinarie e vaginali. Infatti, il pH vaginale nelle donne in premenopausa è <4.5, mentre in menopausa il pH vaginale aumenta fino a >6.

Danni iatrogeni vulvari in ambito oncologico

Tutte le modificazioni sopradescritte sono anticipate, accelerate e amplificate nelle donne con menopausa iatrogena a insorgenza precoce, ed i fenomeni di adattamento e gradualità sono limitati dal subitaneo decremento dei livelli ormonali.

Protocolli di cura che prevedono gli **inibitori delle aromatasi**, come l'anastrozolo, spesso impiegati nel trattamento del tumore mammario, inibiscono la conversione degli androgeni in estrogeni, con un inevitabile impatto negativo sulla risposta sessuale nel suo complesso, contribuendo in modo sostanziale alla comparsa della **dispareunia**, soprattutto per le ripercussioni sull'area vestibolare (Derzko et al, 2007).

La **radioterapia pelvica** per tumori anali, cervicali o vescicali può danneggiare in modo specifico l'**abitabilità vaginale**, causando retrazione, danno vascolare e secchezza vaginale con dispareunia (Graziottin e Murina 2017).

La **dispareunia** è tra le principali conseguenze dell'ipoestrogenismo. Un distretto che merita particolare attenzione è quello vestibolare. Qui la concentrazione di terminazioni nervose nocicettive è particolarmente elevata, e le alterazioni trofiche appaiono spesso più evidenti (Ting et al, 2004). Se ne deduce che l'**area vestibolare è elemento critico nel trattamento della dispareunia post-menopausale**.

Danni iatrogeni in ambiti non oncologici

La **chirurgia protesica** dei disturbi della statica pelvica ha visto un rilevante incremento negli ultimi anni. Sfortunatamente, l'utilizzo di **mesh trans-vaginali di tipo sintetico** può indurre la formazione di **tessuto cicatriziale in eccesso**, causa di dolore vulvo-vaginale e dispareunia. Le mesh sintetiche possono inoltre creare **formazioni granulomatoze, aree di espulsione trans-vaginale e agglomerati neuromatosi**, causa di sanguinamento, dolore e dispareunia con rilevanti disfunzioni sessuali, in una percentuale di casi che può variare dal 9 al 20% dei casi (Ellington e Richter 2013).

Tutte le **terapie distruttive vulvo-vestibolari** (DTC, Laser, eccetera) possono indurre infiammazione ed esiti cicatriziali, potenziale fonte di ipersensibilità, in particolare in sede vestibolare e periclitoridea. Ciò è particolarmente vero nel trattamento di lesioni condilomatose del tratto

genitale inferiore: il loro numero, il loro volume e la loro sede, oltre alla risposta al trattamento (recidive), devono guidare il clinico nella scelta del trattamento più appropriato, che sia in grado di ridurre al massimo la comparsa di possibili alterazioni nocicettive iatrogene (Graziottin e Murina 2017).

Conclusioni

Dolore vulvare, sindrome genitourinaria della menopausa, dispareunia introitale possono essere anche la conseguenza di danni iatrogeni, conseguenti a interventi chemioterapici, radioterapici o chirurgici, in ambito oncologico o uroginecologico.

Il clinico dovrebbe sempre considerare la possibilità di tali complicanze e impegnarsi a ridurle con l'accurata selezione delle pazienti e un'esecuzione impeccabile del trattamento chirurgico, quando indicato.

Bibliografia

- Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010;17(1):194-203
- Derzko C, Elliott S, Lam W. Management of sexual dysfunction in postmenopausal breast cancer patients taking adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Curr Oncol.* 2007;14 Suppl 1:S20-40.
- Ellington DR, Richter HE. The role of vaginal mesh procedures in pelvic organ prolapse surgery in view of complication risk. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:356960
- Graziottin A, Murina F. *Vulvar Pain: from childhood to old age.* Springer 2017
- Griebeling TL, Liao Z, Smith PG. Systemic and topical hormone therapies reduce vaginal innervation density in postmenopausal women. *Menopause* 2012;19(6):630-5
- Leclair CM, Goetsch MF, Li H, Morgan TK. Histopathologic characteristics of menopausal vestibulodynia.. *Obstet Gynecol.* 2013 Oct;122(4):787-93
- Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) results from an international survey. *Climacteric* 2012; 15:36-44
- Portman DJ, Gass MLS. 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. *Climacteric* 2014;17:557-563
- Ting AY, Blacklock AD, Smith PG. Estrogen regulates vaginal sensory and autonomic nerve density in the rat. *Biol Reprod.* 2004 Oct;71(4):1397-404

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