

DATI VU-NET: INDICAZIONI SEMEIOLOGICHE E COMORBILITÀ

Alessandra Graziottin¹, Dania Gambini², Filippo Murina³

¹ Direttore, Centro di Ginecologia, H. San Raffaele Resnati, Milano;

Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus

² Dipartimento di Ginecologia, H. San Raffaele, Milano;

Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus

³ Servizio di Patologia del Tratto Genitale Inferiore, Ospedale V. Buzzi-Università degli Studi di Milano

Introduzione

Vu-Net è un progetto nazionale, che nasce dall'esigenza di inquadrare al meglio in tutti i suoi aspetti il dolore vulvare. Il progetto è stato ideato da due degli autori dello studio (AG e FM). **Obiettivo primario** è stato lo studio epidemiologico del dolore vulvare e delle sue comorbidità mediche e sessuali. **Obiettivo secondario** è stata l'identificazione delle terapie più usate in Italia.

L'attenzione clinica al dolore vulvare è urgente: il notevole impatto sulla qualità di vita della donna e della coppia si scontra sia con un pesante ritardo diagnostico, sia con l'inadeguatezza delle cure proposte alle pazienti che ne sono colpite (Graziottin et al, 2020a). La vulva è un organo riccamente innervato, ad altissima risonanza emotiva. La regione vulvare ha un ruolo principe nella sessualità, nel piacere e nella procreazione. Viene interessata da problematiche vescicali e anorettali. Per tutte queste peculiari caratteristiche il dolore vulvare, ancor più se cronico o neuropatico, può essere invalidante per la vita della donna, con ripercussioni pesanti sulla relazione di coppia (Graziottin e Murina, 2017a, 2017b). Verranno qui analizzati gli aspetti epidemiologici salienti e le comorbidità più rilevanti dal punto di vista semeiologico e clinico.

Caratteristiche del dolore vulvare

Il dolore vulvare cronico (della durata di 3-6 mesi) ha un'incidenza del 16% e può presentarsi in tutte le fasi di vita della donna (Harlow e Stewart, 2003). Nel 2015, come esito di un *consensus statement* tra esperti, è stata elaborata una nuova classificazione e una nuova terminologia del dolore vulvare persistente e della vulvodinia (Bornstein et Al, 2015).

La nuova classificazione suddivide il **dolore vulvare causato da cause specifiche** (infettive, infiammatorie, traumatiche, neurologiche, ormonali) dalla **vulvodinia** come entità di **dolore vulvare della durata superiore a 3 mesi, senza alcuna causa identificabile**, con possibili fattori associati (comorbidità) a carico di altri organi e apparati (vescica, intestino, sistema muscolo-scheletrico).

Questa revisione sottolinea la **complessità del quadro eziopatologico**.

Dal punto di vista semeiologico e clinico è appropriato differenziare diversi tipi di dolore (Graziottin e Murina, 2017a, 2017b):

- **dolore vulvare acuto**: alla base del dolore vi è un'**infiammazione vulvare inizialmente acuta**, caratterizzata dal coinvolgimento delle cellule immunitarie di difesa, tra cui i **mastociti** hanno un ruolo cardinale (Graziottin et al, 2014). La vulvovaginite da Candida è una delle cause più frequenti di dolore vulvare acuto (Graziottin et al, 2020b). Questa infiammazione locale causa un **dolore di**

tipo nocicettivo: un segnale amico, un semaforo rosso che si accende sulla via della salute vulvare e genitale. Il **dolore acuto**, negli animali come nell'uomo, è finalizzato ad attivare comportamenti di autoprotezione e difesa dall'agente lesivo. In medicina, è un sintomo principe che dovrebbe attivare **un'attenzione diagnostica tempestiva e rigorosa ai fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento** che causano infiammazione e dolore, al fine di modificarli o rimuoverli;

- **dolore vulvare cronico:** quando l'infiammazione persiste oltre i tre mesi, perché il dolore vulvare è sottovalutato, sottodiagnosticato e inadeguatamente trattato, si assiste a un'**iperattivazione del mastocita** e un progressivo coinvolgimento delle terminazioni nervose periferiche che sottendono il dolore vulvare cronico;
- **dolore vulvare neuropatico:** se l'infiammazione locoregionale – vulvare e degli organi vicini – non viene precocemente trattata, può portare a una **neuroinfiammazione centrale**. È questo il correlato biologico del **dolore neuropatico, che è diventato malattia in sé e che sottende la vulvodinia**.

Clinicamente si manifesta con fastidio, bruciore, dolore a livello vulvare, diffuso a tutta la vulva (**vulvodinia generalizzata**) o localizzata a livello dell'introito vaginale (**vestibolite vulvare o vestibolodinia provocata**) o del clitoride (**clitoralgia**).

Il dolore/bruciore all'inizio della penetrazione è un altro segno distintivo. Il bruciore può persistere durante il rapporto, fino a indurne l'interruzione quando diventi di intensità intollerabile, e durare per ore o giorni dopo il rapporto o il tentativo di rapporto.

Al momento attuale non esiste un protocollo approvato di trattamento. Considerando l'alta incidenza della patologia e la sua gravità in termini di impatto sulla qualità di vita è fondamentale un approfondimento epidemiologico su larga scala, con il fine di valutare le caratteristiche cliniche e le comorbidità. L'obiettivo è migliorare l'approccio terapeutico e l'efficacia nel ridurre il dolore vulvare e le comorbidità associate.

Vu-Net: uno studio osservazionale

Vu-Net è uno studio osservazionale basato sui dati raccolti in **21 centri** diffusi su tutto il territorio italiano su un campione di **1183 donne** affette da dolore vulvare cronico nel periodo dicembre 2016-novembre 2018. Di queste, 450 sono state seguite in un unico centro da due delle Autrici (AG e DG). I dati sono stati raccolti, previo consenso informato, mediante una specifica cartella di lavoro *on line* denominata **PRIDE** (Progetto Rete Italiana Dolore vulvarE).

I dati raccolti includono, fra gli altri, il motivo della consulenza, la durata del problema, l'anamnesi familiare, l'anamnesi fisiologica in termini di stili di vita, gravidanze, abitudine al fumo, e l'anamnesi patologica mirata in particolare a individuare patologie concomitanti come allergie, candida recidivante, cefalea, cistiti, disturbi sessuali con *focus* su dispareunia, endometriosi, fibromialgia, sindrome dell'intestino irritabile, stipsi (Graziottin et al, 2020a).

Sono state inoltre indagate la modalità di presentazione del quadro e la severità dei sintomi. L'esame obiettivo, molto accurato, è stato comprensivo della valutazione della muscolatura del pavimento pelvico, per arrivare alla diagnosi e alla

definizione di un trattamento mirato.

I dati sono stati poi analizzati da un punto di vista statistico (T test, McNemar test) utilizzando SPSS *Statistical Package*.

Risultati principali

I risultati ottenuti da questa indagine epidemiologica, grazie all'articolato approfondimento anamnestico e clinico, nonché alla numerosità del campione, sono molto rilevanti per una pratica clinica che sia davvero finalizzata a un trattamento efficace del dolore vulvare.

Il primo dato è rappresentato dalla **giovane età di insorgenza del dolore vulvare cronico**: il 70.7% delle pazienti ha un'età compresa tra i 20 e i 49 anni. L'età media è di 40.3+/-13.3 anni (*range* 13-79). Il 98.9% delle pazienti è caucasico. Molte pazienti coinvolte nello studio manifestano dolore vulvare cronico da anni, in particolare il 48.3% da 1-5 anni, senza ricevere una corretta diagnosi.

Le principali cause di consulto sono state (con possibilità per la donna di riferire due sintomi principali):

- **il dolore alla penetrazione (dispareunia superficiale)** nel 64.2% delle donne;
- **la secchezza vaginale** (29.8%);
- **il dolore vulvare spontaneo di causa sconosciuta** (23,9%).

Il 43.4% delle donne ha dichiarato la **comorbidità con altri disordini sessuali**, primo fra tutti la carenza di desiderio nel 22.1% dei casi.

Da un punto di vista dell'anamnesi familiare un dato sicuramente interessante e nuovo dal punto di vista della letteratura scientifica è rappresentato dall'**alta incidenza di diabete mellito nei genitori** (8.6% il padre, 8,4% la madre) contro una prevalenza nazionale del 5,3%, nelle persone al di sotto dei 65 anni.

Per quanto riguarda le **comorbidità associate**:

- il 37.4% delle pazienti con dolore vulvare cronico presenta **infezioni urinarie** (19.5% cistiti ricorrenti e 17.9% cistiti post-coitali);
- il 32% riferisce attacchi di **candida vulvovaginale recidivante**;
- il 28% presenta la **sindrome dell'intestino irritabile**;
- il 25.7% lamenta **cefalea (emicrania 18.0%, cefalea mestruale 7,7%)**;
- il 23.5% soffre di **stitichezza**;
- il 17.5% ha **allergie** (10.1% alimentari, 7.4% respiratorie);
- il 15% soffre di **ansia**;
- l'11.7% riferisce **dismenorrea severa con endometriosi**;
- il 7.6% soffre di **depressione maggiore**.

Delle pazienti coinvolte nello studio il 49.2% ha usato in passato terapia anticoncezionale con pillola contraccettiva; il 14.2% ne fa uso corrente.

All'esame clinico, nel 70.8% dei casi la diagnosi è stata di **vestibolite vulvare** (dolore all'introito vaginale) mentre nel 27.3% è stata di **vulvodinia generalizzata**, con dolore quindi diffuso a tutta la vulva.

Queste pazienti hanno consultato nel loro percorso diverse figure professionali sanitarie (ginecologi, urologi, ostetriche, fisioterapisti), ma in alta percentuale non hanno ricevuto alcun trattamento medico né sistemico né locale (il 44.5% e il 61.4% rispettivamente).

Nell'ambito di quelle in precedenza trattate ben il 69.1% **non ha avuto miglioramenti rispetto alla condizione pre-trattamento**.

Implicazioni clinico-semeiologiche

Lo studio Vu-Net ha dimostrato come un'alta percentuale di pazienti con dolore vulvare cronico sia affetta da **vulvodinia**. In accordo con altri dati presenti in letteratura, risultano affette prevalentemente donne giovani, in età fertile (nel nostro studio il 71%, di età compresa tra i 20 e i 49 anni).

Meritevole di attenzione è il dato sul **ritardo diagnostico**: quasi la metà delle pazienti ha ottenuto la diagnosi corretta in un periodo compreso tra uno e cinque anni. Alla base di questo ritardo c'è sicuramente la non familiarità del medico a riconoscere l'esistenza e la presentazione clinica della vulvodinia. Va sottolineato come **la vulvodinia debba essere diagnosticata a fronte di un dolore vulvare cronico della durata di almeno tre mesi senza una chiara ed identificabile causa**.

Dallo studio Vu-Net emerge inoltre **un'associazione tra vulvodinia e infezioni vulvo-vaginali ricorrenti da candida e cistiti ripetute**, in linea con le evidenze riportate in letteratura (Salonia et al, 2013; Boeri et al, 2017). Ripetuti trattamenti antibiotici, in caso di cistiti recidivanti, creano progressiva disbiosi intestinale e vaginale, con aumento della candida. In effetti ben il 32% delle pazienti riportano candidiasi recidivanti. Tuttavia, al momento della visita, il tampone vaginale risulta negativo per candida nella maggioranza delle pazienti, pur in presenza di un quadro vestibolare francamente infiammatorio.

Si ritiene che ciò sia molto probabilmente legato ad una **reazione infiammatoria iperergica** in soggetti geneticamente predisposti, con conseguente produzione abnorme di citochine pro-infiammatorie, a seguito di un'iniziale insulto locale vulvo-vaginale indotto dall'infezione. Ipotesi supportata da dati sperimentali.

L'infiammazione vulvare cronica determina:

- **una sensibilizzazione delle terminazioni nervose** nell'area vulvare con proliferazione numerica delle fibre nervose, responsabile dell'**iperalgesia**;
- **una superficializzazione delle fibre nervose del dolore**, che attraversano la membrana basale della mucosa lungo i tunnel scavati dalle eparanasi e dalle triptasi prodotte dai mastociti iperattivati. Questa dislocazione anatomica, istologicamente dimostrata, è responsabile della **allodinia**, ossia dell'alterata lettura dello stimolo tattile come dolore/bruciore, o dolore urente (Graziottin e Murina, 2017a, 2017b).

La vulvodinia è frequentemente associata ad altre condizioni patologiche, ossia a un'importante comorbidità. **Le patologie più frequenti nelle donne con vulvodinia includono la sindrome del colon irritabile, le cistiti recidivanti/ sindrome della vescica dolorosa, la mialgia da ipertono del pavimento pelvico, l'endometriosi, i disturbi sessuali.**

- **Comorbidità intestinali.** Dallo studio Vu-Net emerge come il 94.7% delle pazienti coinvolte presenti una comorbidità intestinale (28% colon irritabile, 23.5% stitichezza, 11.7% dischezia, 10.7% emorroidi, 10.7% dolori addominali, 10.1% allergie alimentari). Si tratta di numeri importanti, a delineare una comorbidità impressionante tra vulvodinia e apparato intestinale che deve essere sicuramente presa in considerazione per meglio capire le basi eziopatologiche del quadro e per definire un approccio terapeutico mirato. La collaborazione con un gastroenterologo esperto e motivato è preziosa per migliorare nettamente il quadro clinico grazie a una collaborazione mirata a

ridurre la componente infiammatoria di provenienza intestinale (Stanghellini 2019).

- **Comorbidità vescicali.** Un'altra condizione patologica associata alla vulvodinia è rappresentata dalla sintomatologia urinaria con **cistiti ricorrenti e/o post-coitali** (37.4%). La presenza di una condizione infiammatoria a carico di altri distretti pelvici in comorbidità al dolore vulvare rinforza la **cross-sensitization** delle terminazioni nervose, con convergenza degli impulsi tra vestibolo, vescica e intestino.
- **Comorbidità con ipertono del pavimento pelvico.** Un fattore predisponente di queste comorbidità vescicali, sessuali e vestibolari è l'ipertono del muscolo elevatore dell'ano, primario o secondario alle infezioni e alle infiammazioni ripetute o persistenti (Graziottin et al, 2015). La contrattura muscolare determina un effetto "a fionda", con la comparsa durante il rapporto di un **trauma biomeccanico dell'uretra**, che viene premuta contro la sinfisi pubica in assenza della protezione dovuta alla congestione vascolare periuretrale, e del **trigono vescicale**. Ne conseguono uretralgie e cistite post-coitale a insorgenza 24-72 ore dopo il rapporto.

Inoltre l'**ipertono muscolare porta ad un restringimento dell'entrata vaginale con dispareunia introitale, secchezza vaginale e caduta secondaria del desiderio sessuale**. Il trauma biomeccanico della mucosa vestibolare causa la formazione di microabrasioni, a seguito del rapporto. Queste innescano e mantengono il quadro infiammatorio tipico della vulvodinia, in quanto consentono il contatto tra i mastociti, già iperattivati, e la candida normalmente presente in vagina (Graziottin et al, 2020b).

Infine, la **stipsi ostruttiva** con la presenza di emorroidi può essere espressione di un ipertono del pavimento pelvico, soprattutto nel trigono posteriore. La presenza di comando invertito del muscolo elevatore dell'ano costituisce indicazione elettiva al trattamento fisioterapico con **biofeedback** elettromiografico, affinché la paziente apprenda come rilassare correttamente il muscolo elevatore dell'ano.

- **Comorbidità con endometriosi.** L'11,7% delle donne affette da vulvodinia riferisce una comorbidità importante con la **dismenorrea severa**, spesso presente fin dalle prime mestruazioni, e una successiva diagnosi di endometriosi. Dal punto di vista semeiologico e clinico è importante indagare la comorbidità tra **dispareunia introitale**, sintomo della sottostante infiammazione del vestibolo, responsabile della **vestibolite vulvare**, e **dispareunia profonda**, sintomo di una sottostante **endometriosi profonda**, specialmente se localizzata ai legamenti uterosacrali, al Douglas e /o al terzo superiore del setto retto-vaginale. Vulvodinia ed endometriosi, quando compresenti, vengono definite da alcuni autori come "*the evil twins*", le gemelle diaboliche.
- **Comorbidità psichiatriche.** Contrariamente alla lettura "psicogena" della vulvodinia, dai dati raccolti emerge che solo il 7.6% delle pazienti è in trattamento per sindrome depressiva maggiore e il 15% per disturbo d'ansia. Tuttavia, molte pazienti affette da vulvodinia presentano un grado variabile di *distress* psicologico, che tende ad aumentare con la durata del sintomo e la frustrazione conseguente all'inefficacia delle terapie proposte (Khandker et al, 2011). Il *distress* psicologico può a sua volta peggiorare la vulvodinia e rendere meno

efficace il trattamento farmacologico del dolore vulvare cronico. Quando il livello di depressione, valutato con la scala di Zung, è elevato, è indispensabile il trattamento farmacologico, e psicoterapico in casi selezionati, per ottimizzare la risposta dei farmaci antalgici (Mombelli, comunicazione personale, 2020).

Conclusioni

Lo studio Vu-Net ha evidenziato come la vulvodinia abbia solide basi biologiche, con pesanti ripercussioni sessuali e rilevanti comorbidità.

Il dolore vulvare ha un'eziologia multifattoriale con molteplici fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento. È un'esperienza fisica ed emotiva che necessita di un approccio integrato.

Un'adeguata semeiologia, con anamnesi accuratissima, attenzione alle molteplici comorbidità e rigoroso esame obiettivo, è fondamentale per instaurare un approccio terapeutico completo multimodale, mirato ed efficace.

È necessario motivare la paziente a seguire appropriati stili di vita e ad eseguire un trattamento medico personalizzato, farmacologico e fisioterapico. Una terapia psicologica e psicosessuale va considerata in casi selezionati.

Bibliografia

- Boeri L, Capogrosso P, Ventimiglia E, Scano R, Graziottin A, Dehò F, Montanari E, Montorsi F, Salonia A. Six out of ten women with recurrent urinary tract infections complain of distressful sexual dysfunction - A case-control study Sci Rep. 2017 Mar 15; 7: 44380
- Bornstein J, Goldstein AT, Stockdale CK, et al; Consensus Vulvar Pain Terminology Committee of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH), and the International Pelvic Pain Society (IPPS). 2015 ISSVD, ISSWSH and IPPS Consensus terminology and classification of persistent vulvar pain and vulvodinia. J Low Genit Tract Dis 2016; 20: 126-30.
- Graziottin A, Gambini D, Bertolasi L. Genital and sexual pain in women in: Vodusek D. Boller F. (Eds), Neurology of Sexual and Bladder Disorders (Handbook of Clinical Neurology, Volume 130, 3rd Series), Elsevier, 2015, p. 395-412
- Graziottin A, Murina F. Vulvar Pain: From Childhood to Old Age. Springer International Publishing. Milano, 2017a
- Graziottin A, Murina F. (a cura di) Il dolore vulvare dall'A alla Z: dall'infanzia alla post-menopausa. Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 7 aprile 2017b
- Graziottin A, Murina F, Gambini D, Taraborrelli S, Gardella B, Campo M. Vu-Net Study Group. Vulvar pain: the revealing scenario of leading comorbidities in 1183 cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020a May 30;252:50-55
- Graziottin A, Murina F, Gambini D. Vu-Net Study Group. Recurrent vulvovaginal candidiasis and vestibulodynia: data from the VuNet national study on 1183 cases Minerva Ginecologica (submitted) 2020b
- Graziottin A, Skaper S, Fusco M. Mast cells in chronic inflammation, pelvic pain and depression in women Gynecol Endocrinol. 2014 Jul;30(7):472-7
- Harlow BL, Stewart EG. A population-based assessment of chronic unexplained vulvar pain: have we underestimated the prevalence of vulvodinia? J Am Med Womens Assoc 2003 Spring; 58:82-8.
- Khandker M, Brady SS, Vitonis AF, Maclehose RF, Stewart EG, Harlow BL. The influence of depression and anxiety on risk of adult onset vulvodinia. J Womens Health (Larchmt) 2011; 20: 1445-51.
- Salonia A, Clementi MC, Graziottin A, Nappi RE, Castiglione F, Ferrari M, Capitanio U, Damiano R, Montorsi F. Secondary provoked vestibulodynia in sexually-active women with recurrent uncomplicated urinary tract infections. J Sex Med. 2013 Sep; 10 (9): 2265-73. doi: 10.1111/jsm.12242. Epub 2013 Jul 22
- Stanghellini V. Il cervello viscerale della donna dopo i 40 anni: microbiota, tra ormoni e probiotici. In: Graziottin A. (a cura di), Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "La donna dai 40 anni in poi: progetti di salute", organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 24 maggio 2019, p. 47-53