

# VULVODINIA: ETIOPATOGENESI E APPROCCIO TERAPEUTICO

## SECONDA PARTE

Luciano Mariani<sup>1</sup> e Filippo Murina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UOC Ginecologia Oncologica, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma

<sup>2</sup> Servizio di Patologia Vulvare, Ospedale V. Buzzi-Milano

### 1 - ETIOPATOGENESI

Il dibattito che si svolge sull'etiopatogenesi della vulvodinia è ancora in gran parte controverso e lungi dall'essere chiarito (<sup>1</sup>), tanto per la forma generalizzata che per quella localizzata, cioè la vestibulodinia.

In primo luogo è importante escludere alcune ipotesi non supportate dall'evidenza, e che verranno rapidamente prese in considerazione:

1. l'orientamento di taluni specialisti di addebitare ad una generica "sfera psichica" la genesi di questa condizione clinica, liquidandone semplicisticamente il retroterra biologico, ci sembra da censurare. Se, infatti, è consolatorio per il clinico addebitare la sindrome e gli insuccessi terapeutici ad una non meglio precisata genesi psicogena, questa ipotesi svia dalla complessità patogenetica, ed allontana da un corretto approccio terapeutico (<sup>2,3</sup>).
2. altre ipotesi patogenetiche (come quella che fa riferimento all'infezione da HPV (<sup>4,5,6,7,8</sup>) o all'escrezione urinaria di ossalati (<sup>9,10</sup>), sono destituite di qualsiasi fondamento.
3. Infine, raramente è stata documentata in termini anatomo-patologici una reale manifestazione infiammatoria locale (<sup>11</sup>), così come non sarebbe rappresentato il pathway della ciclossigenasi-2 (<sup>12</sup>). E' stato riportato un difetto di regolazione della risposta proinfiammatoria con alterazione della produzione di interferon e cellule natural-killer, e che potrebbe chiamare in causa un fenomeno (auto)immunitario, ma di cui al momento non se ne conoscono ulteriori dettagli (<sup>13,14</sup>). Infine, è descritta in letteratura (<sup>15</sup>) una ridotta espressione dei recettori  $\alpha$ -estrogenici a livello vestibolare, ma il cui significato clinico rimane oscuro.

Detto questo, il punto chiave nell'etiopatogenesi della sindrome vulvodinica è l'alterazione neurosensoriale, cioè una disregolazione dei meccanismi normalmente coinvolti nella genesi-percezione algica, e che si traduce nella presenza di un dolore neuropatico: cioè non legato ad alcuna noxa patogena. Questa disregolazione comprende una componente "periferica" dell'evocazione dolorosa ed una "centrale" dell'elaborazione-amplificazione corticale del segnale (<sup>16,17,18</sup>).

In estrema sintesi, il dolore neuropatico si genera in assenza di alcuna causa, all'interno di quelle strutture e vie nervose (periferiche e centrali) deputate al riconoscimento ed elaborazione dello stimolo doloroso. A suffragio di quest'ipotesi, nelle aree vestibolari di queste donne è stato dimostrato (<sup>19</sup>) un aumento delle terminazioni nervose (*free-nerve-endings*) associato ad incremento dei mastociti (2004 <sup>20</sup>). La combinazione di iperplasia

neuronale e accumulo mastocitico sarebbe un utile criterio diagnostico, secondo Bornstein<sup>(24)</sup>, per orientare verso la diagnosi di vestibulodinia.

Va tuttavia sottolineato, che anche un atteggiamento unicamente organicistico è limitativo della natura complessa della vulvodinia, a cui partecipano certamente alcuni substrati e processi psicodinamici:

- la somatizzazione (fenomeno che da condizioni di stress induce modificazioni somatiche e comportamentali) sembra essere pesantemente in gioco nella genesi/mantenimento della vulvodinia;
- l'alexitimia (disturbo affettivo-cognitivo che genera l'incapacità ad esprimere verbalmente le emozioni) e la conversione (sintomi fisici causati da conflitti psichici, convertiti inconsciamente in disturbi neurologici motori e/o sensitivi) sono altri sintomi psichiatrici spesso presenti nella paziente affetta da vulvodinia non come risultato della sindrome, ma piuttosto come elemento predisponente.

L'insorgenza della sindrome sarebbe quindi il complesso risultato di un'interazione tra cause organiche neuropatiche e psicosomatiche, in una successione temporale scandita da: 1) fattori predisponenti; 2) scatenanti; 3) di mantenimento.

Gli **elementi predisponenti** possono essere ricondotti ad un profilo psicodinamico di donna che riconduce a quadri di somatizzazione, cioè incapacità di verbalizzare un disagio psicologico che si esprime, invece, attraverso sintomi somatici, ovvero ad altri quadri psichici di alterazione della comunicazione, come l'alexitimia o la conversione<sup>(21,22)</sup>. L'alterata soglia della percezione algica è obiettivabile mediante l'utilizzo di un algesimetro standard o adattati a queste particolari esigenze (vulvo-algesimetro<sup>23</sup>). Come recentemente e ripetutamente riportato in letteratura<sup>(24,25,26)</sup> l'alterazione sensoriale con modificazione della percezione tattile-dolorifica non sarebbe presente solo a livello vulvo-vestibolare, ma anche in altri distretti corporei: coscia, avambraccio, area deltoidea e tibiale. Esisterebbe cioè una disregolazione generalizzata della percezione dolorosa, tale da delineare un'ipersensibilità sistemica e non solo legata all'area vulvare.

Altre variabili esterne, incidenti su questa personalità di donna, potrebbero avere un ruolo predisponente. L'utilizzo della contraccezione orale (OC) è stato oggetto di attenzione<sup>(27,28,29)</sup> come fattore di predisposizione all'insorgenza di vulvodinia localizzata. Il rischio relativo (RR) sembra aumentare anche solo dopo un anno di trattamento, specie a seguito di contraccezione con preparati ad elevato tenore progestinico o androgenico. Il profilo di utente di OC da età molto precoci (<16 anni) e per lungo tempo è associato al maggior rischio (RR 9.2) rispetto alle never-users.

I **fattori scatenanti** possono essere identificati in quei fenomeni infiammatori-traumatici persistenti (microtraumi vulvo-vaginali, vulvo-vaginiti ricorrenti, infezioni del tratto urinario, trattamenti di laser vaporizzazione), che agiscono sulla tipologia di donna sopra descritta. Tra i processi infiammatori cronici certamente quella micotica è la più rilevante nell'anamnesi di queste pazienti. Tuttavia, per formulare correttamente una diagnosi di vulvodinia, l'infezione non deve essere più identificabile: cioè essa rappresenta solo il retroterra anamnastico scatenante. In caso contrario si è di fronte alle cosiddette *vulviti cicliche*, cioè quelle intense algie vulvo-vaginali che mantengono uno stretto rapporto temporale con la mestruazione e che si acutizzano spesso nell'immediato post-coitum<sup>(30)</sup>. Peraltro, anche i trattamenti antifungini prolungati e/o inappropriati<sup>(31)</sup> sono del pari implicati, in qualità di fattori scatenanti, nella genesi vulvodinica localizzata.

I **fattori di mantenimento** sono da identificarsi in quei processi reattivo-difensivi messi in atto dalla donna di fronte all'evento doloroso: in primo luogo la contrazione spastica della muscolatura pelvica, soprattutto del muscolo elevatore dell'ano. E' ancora controverso il ruolo dell'alterato pattern di contrattilità della muscolatura del pavimento pelvico, in particolare nei fasci pubo-coccigei, riscontrato in un numero considerevole di donne con vestibulodinia <sup>(32)</sup> ; è possibile che l'alterata percezione nocicettiva delle fibre nervose vestibolari conduca ad un ipertono reattivo muscolare, che automantiene la sintomatologia dolorosa accentuando la dispareunia. Alcuni Autori, viceversa, attribuiscono alla componente muscolare un ruolo primario nel determinismo della sintomatologia dolorosa <sup>(33)</sup>. In un quadro di sindrome dolorosa regionale complessa, nella quale la componente di sensibilizzazione centrale appare la più verosimile, la prima ipotesi sembra la più convincente.

Altre variabili in grado alimentare ed aggravare, nel tempo, la sindrome vulvodinica sono identificati nell'utilizzo di prodotti per l'igiene e/o la cosmesi quotidiana: saponi, detergenti, preparati galenici... Pur non determinando necessariamente fenomeni allergici (né queste donne manifestano una maggiore tendenza ai fenomeni compatibili con la dermatite da contatto <sup>34</sup>), queste sostanze sono tuttavia dermatologicamente aggressive e possono quindi auto-alimentare il processo vulvodinico.

## **PRINCIPI DI VALUTAZIONE**

L'anamnesi deve essere accurata, e mirare a far luce su dettagli medici (allergie, intolleranze, malattie sistemiche, traumi ostetrici o di altra natura) e sulla storia psico-sessuale della donna. Si possono utilizzare anche questionari che mirano a valutare la presenza di specifici irritanti: assorbenti, salvaslip, detergenti, deodoranti, tessuti, vari prodotti topici, etc.

### **DETTAGLI DEL DOLORE**

1. Origine
2. Localizzazione
3. Diffusione
4. Intensità
5. Durata
6. Ciclicità
7. Fattori esacerbanti
8. Risposta a precedenti terapie
9. Impatto sull'attività sessuale
10. Impatto sulla qualità di vita

La mappatura del dolore (*pain mapping*) è un momento indispensabile nello studio della paziente vulvodinica e deve precedere l'inizio della strategia terapeutica. Si dovrà fare la massima attenzione a individuare e raccogliere tutte le notizie utili sulla sintomatologia. In primo luogo vanno escluse altre origine del dolore: perineale, uretrale o vescicale.

A livello vulvare si cercherà di evocare il dolore mediante cotton-fioc (Q-tip test), localizzandolo topograficamente (cioè evidenziando dei trigger-point) e mettendo in evidenza la dispareunia introitale. A livello vaginale vanno identificati eventuali trigger-point all'inserzione del muscolo elevatore dell'ano (con dispareunia media o profonda). Altri test utili alla caratterizzazione del dolore sono il test pubo-coccigeo, la misurazione dello spazio ano-vulvare e l'utilizzo di algesimetri vulvari.

Infine, la quantificazione dell'intensità del dolore (certamente l'elemento più difficile da obiettivare) può essere fatta mediante il Verbal Rating Scale (VRS) o, meglio, con il Visual Analogic Scale (VAS). La determinazione dell'intensità algica della paziente vulvodinica è fattore di grande importanza per valutare e modulare l'intervento terapeutico.

## BIBLIOGRAFIA

---

- <sup>1</sup> Damsted Petersen C, Lundvall L, Kristensen E, Giraldi A. **Vulvodynia. Definition, diagnosis and treatment.** Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. 2008, 1-9
- <sup>2</sup> Butcher J. **ABC of sexual health: female sexual problems II: sexual pain and sexual fears.** BMJ 318: 110-2, 1999
- <sup>3</sup> Graziottin A, Castoldi E, Montorsi F, Salonia A, Maga T. **Vulvodynia: the challenge of “unexplained” genital pain.** J Sex Marital Ther 27: 503-12, 2001
- <sup>4</sup> Pyka RE, Wilkinson EJ, Friedrich EG Jr, Croker BP. **The histopathology of vulvar vestibulitis syndrome.** Int J Gynecol Pathol 7: 249-57, 1988
- <sup>5</sup> Origoni M, Rossi M, Ferrari D, Lillo F, Ferrari AG. **Human papillomavirus with co-existing vulvar vestibulitis syndrome and vestibular papillomatosis.** Int J Gynaecol Obstet; 64: 259-63,1999
- <sup>6</sup> Bergeron C, Moyal-Barracco M, Pelisse M, Lewin P. **Vulvar vestibulitis: lack of evidence for a human papillomavirus etiology.** J Reprod Med 39: 936-38, 1994
- <sup>7</sup> Bazin S, Bouchard C, Brisson J, Morin C, Meisels A, Fortier M. **Vulvar vestibulitis syndrome: an exploratory case-control study.** Obstet Gynecol 83: 47-50, 1994
- <sup>8</sup> Morin C, Bouchard C, Brisson J, Fortier M, Blanchette C, Meisels A, **Human papillomaviruses and vulvar vestibulitis.** Obstet Gynecol 95: 683-7, 2000
- <sup>9</sup> Baggish MS, Sze EH, Johnson R. **Urinary oxalate excretion and its role in vulvar pain syndrome.** Am J Obstet Gynecol 507-11, 1997
- <sup>10</sup> Harlow BL, Abenhaim HA, Vitonis AF, Harnack L.J. **Influence of dietary oxalates on the risk of adult-onset vulvodynia.** Reprod Med Mar 2008; 53 (3): 171-8
- <sup>11</sup> Lundqvist EN, Hofer PA, Olofsson JI, Sjoberg I. **Is vulvar vestibulitis an inflammatory condition? A comparison of histological findings in affected and healthy women.** Acta Derm Venereol 77: 319-22, 1997
- <sup>12</sup> Bohm-Starke N, Falconer C, Rylander E, Hilliges M. **The expression of cyclooxygenas 2 and inducible nitric oxide synthase indicates no active inflammation in vulvar vestibulitis.** Acta Obstet Gynecol Scand 80: 638-44, 2001
- <sup>13</sup> Gerber S, Bongiovanni AM, Ledger WJ, Witkin SS. **Defective regulation of the proinflammatory immune response in women with vulvar vestibulitis syndrome.** Am J Obstet Gynecol 186: 696-700, 2002
- <sup>14</sup> Jeremias J, Ledger WJ, Witkin SS. **Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism in women with vulvar vestibulitis.** Am J Obstet Gynecol 182: 283-85, 2000
- <sup>15</sup> Eva L, MacLean A, Reid W, Rolfe K, Perrett C, **Estrogen receptor expression in vulvar vestibulitis syndrome.** Am J Obstet Gynecol 189: 458-61, 2003
- <sup>16</sup> Edwards L. **New concepts in vulvodynia.** Am J Obstet Gynecol 189: S24-S30, 2003

- 
- <sup>17</sup> Mariani L., **Vulvar vestibulitis syndrome: an overview of non-surgical treatment.** Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol, 101: 109-112, 2002
- <sup>18</sup> Graziottin A., Brotto L. **Vulvar vestibulitis syndrome: a clinical approach.** J Sex Marital Therapy 30:125-139, 2004
- <sup>19</sup> Westrom LV, Willen R. **Vestibular nerve fiber proliferation in vulvar vestibulitis syndrome.** Obstet Gynecol 1998; 91: 572-6
- <sup>20</sup> Bornstein J, Goldschmid N, Sabo E. **Hyperinnervation and mast cell activation may be used as histopathologic diagnostic criteria for vulvar vestibulitis.** Gynecol Obstet Invest. 2004; 58(3): 171-8
- <sup>21</sup> Lynch PJ. **Vulvodynia as a somatoform disorder.** J Reprod Med. 2008 Jun; 53 (6): 390-6
- <sup>22</sup> Mascherpa F, Bogliatto F, Lynch PJ, Micheletti L, Benedetto C. **Vulvodynia as a possible somatization disorder. More than just an opinion.** J Reprod Med. 2007 Feb; 52 (2): 107-10
- <sup>23</sup> Giesecke J, Reed BD, Haefner HK, Giesecke T, Clauw DJ, Gracely RH. **Quantitative sensory testing in vulvodynia patients and increased peripheral pressure pain sensitivity.** Obstet Gynecol. 104: 126-33, 2004
- <sup>24</sup> Pukall CF, Binik YM, Khalife S, Amsel R, Abbott FV. **Vestibular tactile and pain thresholds in women with vulvar vestibulitis syndrome.** Pain 96: 163-75, 2002
- <sup>25</sup> Granot M, Friedman M, Yarnitsky D, Tamir A, Zimmer E. **Primary and secondary vulvar vestibulitis syndrome: Systemic pain perception and psychophysical characteristics.** American Journal of Obstetrics and Gynecology 191, 138-42, 2004
- <sup>26</sup> Lowenstein L, Vardi Y, Deutsch M, Friedman M, Gruenwald I, Granot M, Sprecher E, Yarnitsky D. **Vulvar vestibulitis severity: Assessment by sensory and pain testing modalities.** Pain 104: 47-53, 2004
- <sup>27</sup> Bouchard C, Brisson J, Fortier M, Morin C, Blanchette C. **Use of oral contraceptive pills and vulvar vestibulitis: a case control study.** Am J Epidemiol 156: 254-261, 2002
- <sup>28</sup> Berglund A, Nigaard L, Rylander E. **Vulvar pain, sexual behavior and genital infections in a young population: a pilot study.** Acta Obstet Gynecol Scand 2002: 81: 738-742
- <sup>29</sup> Ssjoberg I, Nylander Lundqvist E. **Vulvar vestibulitis in the north of Sweden.** J Reprod Med 42: 166-8, 1991
- <sup>30</sup> McKay M. **Vulvodynia: diagnostic patterns.** Dermatol. Clin. 100: 423-433, 1992
- <sup>31</sup> Marrinoff SC, Turner MLC. **Hypersensitivity to vaginal candidiasis or treatment vehicles in the pathogenesis of minor vestibular gland syndrome.** J Reprod Med 1986; 31: 796-9

- 
- <sup>32</sup> Reissing ED, Brown C, Lord MJ, Binik YM, Khalife S. **Pelvic floor muscle functioning in women with vulvar vestibulitis syndrome.** Psychosol Obstet Gynaecol, 26 (2005) 107-13
- <sup>33</sup> White G, Jantos M, Glazer H. **Establishing the diagnosis of vulvar vestibulitis.** J Reprod Med. 1997 Mar; 42(3): 157-60
- <sup>34</sup> Nunns D, Ferguson J, Beck M, Mandal D. **Vulval vestibulitis: is testing for contact allergy necessary.** Contact Dermatol 37: 88-9, 1997