Università degli Studi di Milano

Corso di Laurea in Ostetricia

“Profilo Clinico-Anamnestico e Cluster-Analysis delle pazienti con vulvodinia”

RELATORE:
Prof. Mauri Paola Agnese
CORRELATORE:
Prof. Murina Filippo

STUDENTE:
Pedrana Alessia
973026

Anno accademico 2022/2023

1 SOMMARIO

2 ABSTRACT 2
3 RIASSUNTO 4
4 PREMESSA 6
5 INTRODUZIONE 7
5.1 Che cos'è la vulvodinia? 7
6 EZIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA 9
7 DIAGNOSI 14
7.1 ANAMNESI 14
7.2 ISPEZIONE 17
7.3 VALUTAZIONE CLINICA 18
7.4 ESPLORAZIONE VAGINALE 19
8 TRATTAMENTO 23
8.1 FARMACI O TRATTAMENTI TOPICI 23
8.2 FARMACI ORALI 24
8.3 INTEGRATORI 26
8.4 TENS 26
8.5 ELETTROPORAZIONE 28
8.6 TRATTAMENTO DELLE DISFUNZIONI DEL PAVIMENTO PELVICO ASSOCIATE 29
8.7 Altre strategie terapeutiche 31
8.7.1 LASER 31
8.7.2 INFILTRAZIONI NEI TRIGGER POINTS 31
8.7.3 BLOCCO DEL NERVO PUDENDO 32
8.7.4 CHIRURGIA 33
9 L'impatto della vulvodinia sulla vita della donna 34
10 il ruolo dell'ostetrica nella cura della vulvodinia 36
11 RICERCA 39
11.1 MATERIALI E METODI 39
11.1.1 DATABASE 40
11.2 RISULTATI 44
11.3 DISCUSSIONE 48
12 BIBLIOGRAFIA 53

2 ABSTRACT

Vulvodynia is a condition characterized by the presence of chronic vulvar pain that persisted for at least three months and does not have a clear and identifiable cause.
This pain has been shown to be of a neuropathic nature with the main characteristic of causing allodynia, that is, a painful perception of a stimulus that should instead be of a tactile nature. In fact, in patients with vulvodynia, a dysfunction in the perception of pain has been seen to be present at several levels.
The area of greatest sensitivity in women with vulvodynia is that of the vaginal vestibule, i.e. at the level of the vaginal introitus (vestibulodynia). This area has been shown to be particularly sensitive because in this disease the nerve endings that are present in the submucosa, undergo a modification and therefore a peripheral sensitization occurs due to their increase in number and volume, which precisely gives the symptoms of the neuropathic syndrome, or hyperalgesia which is an exaggerated perception of pain and allodynia.
The phenomenon tends to be articulated along the entire neuroaxis of the central nervous system and therefore both the spinal cord and the brain through variations that lead to a further amplification of pain.
This process can be defined as a neurogenic inflammation, where some cells that are called mast cells release toxic substances in the context of the vaginal vestibule and modify the structure of pain perception.
Vestibulodynia is in fact an organic disease linked to a dysfunction of pain perception at the peripheral (vestibule) and central (spinal cord and brain) level.
For vulvodynia there is no single therapeutic path that is the same for each patient and this is mainly due to the multifactorial nature of the disease and therefore to all the phenomena that can contribute to causing it. Vulvodynia, in fact, can be the result or the common expression of numerous pathological processes, to the point that a single medical strategy may be inadequate to deal with all the cases that present in consultation.
And so, with this research came the need to identify disease clusters, i.e. groups of patients that have a certain level of correlation with each other in order to set up a therapeutic path appropriate to the needs of each individual woman.
The concept of cluster is therefore that there are groups of women who lead us back to a diagnosis of vulvodynia due to the presence in their anamnestic and clinical history of

certain elements suggestive of disease and others that lead back to the diagnosis of disease due to the presence of other elements.
For this reason, data collection was carried out starting from the information extrapolated from 480 medical records of patients suffering from vulvodynia to search for what could be possible correlations and therefore clusters between different parameters.

Initially, the correlation of the pain component with hypersensitivity to the swab test, vestibular trophic alteration and dyspareunia was identified. Two disease clusters were then identified, which can address a different therapeutic pathway, which are the infectious cluster and the hormonal cluster.

It has therefore been seen how vaginitis and recurrent urinary infections and hormonal deficiency can affect the onset and persistence of vulvodynia, and for this reason patients who fall into these clusters should be treated considering the contribution that infections and hormones have the maintenance of the disease.

3 RIASSUNTO

La vulvodinia è una patologia caratterizzata dalla presenza di un dolore cronico vulvare persistente da almeno tre mesi che non presenta una causa clinicamente chiara ed identificabile.
La sindrome dolorosa appare essere di natura neuropatica con la principale caratteristica di provocare allodinia, ovvero una percezione dolorosa di uno stimolo che dovrebbe essere di natura tattile.
Nelle pazienti affette da vulvodinia si è visto essere presente una disfunzione nella percezione del dolore a più livelli.
La zona di maggior sensibilità nella donna affetta da vulvodinia è quella del vestibolo vaginale, ovvero a livello dell'introito vaginale (vestibolodinia). Questa area si è visto essere particolarmente sensibile e nella vestibolodinia le terminazioni nervose presenti nella sottomucosa, subiscono un addensamento ed una superficializzazione con una conseguente sensibilizzazione periferica. Tutto ciò giustifica la natura neuropatica della sindrome, con iperalgesia ed allodinia.
Il fenomeno tende ad articolarsi lungo tutto il neuroasse del sistema nervoso centrale e quindi sia il midollo spinale che il cervello attraverso delle variazioni che portano ad un'amplificazione ulteriore del dolore.
Alla base del processo c'è un'infiammazione neurogenica, dovei mastociti, cellule implicate nei processi immunitari, liberano sostanze tossiche nel contesto del vestibolo vaginale modificando la percezione del dolore.
La vulvodinia è infatti una malattia organica legata a una disfunzione della percezione del dolore a livello periferico (vestibolo) e centrale (midollo spinale e cervello).
Per la vulvodinia non esiste un unico percorso terapeutico uguale per ogni paziente e questo è dovuto principalmente alla natura multifattoriale della malattia e quindi a tutti i fenomeni che possono concorrere a provocarla. La vulvodinia, infatti, può essere il risultato finale o l'espressione comune di numerosi processi patologici, al punto che, un'unica strategia medica può essere inadeguata ad affrontare tutti i casi che si presentano in consultazione.

L'obiettivo di questa ricerca è nato dall'esigenza di individuare dei cluster di malattia, ovvero dei raggruppamenti di pazienti che hanno un certo livello di correlazione tra di

loro al fine di impostare un percorso terapeutico adeguato alle necessità di ogni singola donna.

Il concetto di cluster è caratterizzare gruppi di donne che ci riconducono ad una diagnosi di vulvodinia per la presenza nella loro storia anamnestica e clinica di determinati elementi suggestivi di malattia.

Si è proceduto, pertanto, ad eseguire una raccolta dati a partire dalle informazioni estrapolate da 480 cartelle cliniche di pazienti affette da vulvodinia al fine di ricercare quelle che potevano essere possibili correlazioni e quindi cluster tra differenti variabili.

Inizialmente, si è individuata la correlazione della componente del dolore con l'ipersensibilità allo swab test, l'alterazione trofica vestibolare e la dispareunia. Si sono poi individuati due cluster di malattia, che possono andare ad indirizzare un differente percorso terapeutico, che sono quello infettivo e quello ormonale.

Si è visto quindi come le vaginiti e le infezioni vescico-urinarie ricorrenti e la carenza ormonale possano influire nell'insorgenza e nella persistenza della vulvodinia e per questa ragione le pazienti che rientrano in questi cluster vanno trattate tenendo in considerazione il contributo che le infezioni e gli ormoni hanno al mantenimento della patologia.

4 PREMESSA

Il motivo per il quale ho deciso di trattare questo argomento è stato anzitutto il mio stupore nel vedere, durante il periodo di tirocinio svolto presso l'ospedale dei bambini Vittore Buzzi, quanto questa malattia seppur diffusa ad oggi è ancora sconosciuta a molti professionisti sanitari tanto da rimanere incurata e non diagnosticata per molti anni.

Questa diffusione di omissione diagnostica causa frustrazione nella donna, che viene quindi portata a sentirsi incompresa anche da coloro che la dovrebbero aiutare a mettere fine al suo dolore invalidante e "reale" e non, come spesso si sente dire, "frutto della sua immaginazione".

Inoltre, ho avuto ulteriore conferma del fatto che la vulvodinia sarebbe stato l'argomento della mia tesi affiancando le ostetriche che si occupano di questa problematica, osservando che le donne vengono ascoltate e accolte creando quell'alleanza terapeutica tra il professionista e la donna che finalmente, spesso dopo molti anni e visite, si sente ascoltata e si affida a noi per seguire il suo percorso terapeutico e anche, in qualche modo, di rinascita.

5 INTRODUZIONE

5.1 CHE COS'È LA VULVODINIA?

La Vulvodinia è un dolore persistente dei genitali esterni, della durata superiore ai 3 mesi. Può essere continuo o intermittente, spontaneo o provocato, generalizzato o localizzato, in assenza di una causa chiara e identificabile.

Per comprendere al meglio la vulvodinia bisogna anzitutto definire l'anatomia della vulva e dove è localizzato il vestibolo, sede più frequente della malattia. La vulva comprende il mons pubis, le grandi labbra, le piccole labbra, il cappuccio del clitoride, il clitoride e il vestibolo [1]. Per vestibolo vaginale si intende un'area compresa tra le piccole labbra, delimitata anteriormente dal frenulo del clitoride, cui seguono l'orifizio esterno dell'uretra e l'orifizio vaginale, e dalla commessura labiale posteriore (o forchetta); il bordo più interno è dato dal margine dei residui imenali ed il bordo laterale da un confine ideale con le piccole labbra, la cosiddetta *linea di Hart*.

Una delle principali caratteristiche anatomo-funzionali del vestibolo vaginale è rappresentata dalla presenza di una ricca ramificazione di terminazioni libere del nervo pudendo di tipo sensitivo, in misura maggiore rispetto a quanto si ritrova nella vagina, dove sono presenti terminazioni nervose somatiche. Queste terminazioni sono di fatto i recettori del dolore e si trovano subito al di sotto della mucosa, formando un intreccio di reti sensitive pronte a trasmettere lo stimolo sia tattile che dolorifico al sistema nervoso centrale [2].

L'innervazione della vulva è assicurata dal nervo pudendo, che origina dalle radici S2-4, e dai nervi ileoinguinale e genitofemorale, che originano da L1-2. Questi ultimi due nervi sono prevalentemente sensoriali, mentre il nervo pudendo contiene anche fibre motorie e fibre simpatiche, che governano i complessi riflessi autonomici degli organi pelvici. [3].

Ad oggi la vulvodinia, pur essendo un disturbo diffuso nella popolazione secondo diversi studi epidemiologici, è purtroppo ancora molto poco conosciuta dai professionisti sanitari tanto da non essere spesso curata o diagnosticata per anni. In uno studio epidemiologico condotto negli Stati Uniti, ad esempio, si è evidenziato che fino al 16% delle donne sperimenta la vulvodinia nell'arco della propria vita [4] e che all'età di 40 anni, dal 7% all'8% delle donne avrebbe sperimentato sintomi di vulvodinia ad un certo punto della loro vita [5]. In Spagna, uno studio pubblicato nel 2019 ha dimostrato che la prevalenza raggiunge il 13% [6]. L'età media di insorgenza di questa condizione è di

circa 30 anni, mentre varia ampiamente nell'intervallo da 6 a 70 anni di età [7]. Le donne quindi spesso, per anni, non trovano risposte ai loro disturbi oppure vengono accusate di inventarseli, altre invece non ne parlano perché è un argomento per loro difficile da affrontare o ancora ad oggi considerato un taboo. La maggior parte delle donne descrive i sintomi come un bruciore, puntura di spillo oppure come fastidio invalidante che non permette in alcuni casi nemmeno di indossare pantaloni o di svolgere alcune attività quotidiane. Per questo motivo è molto importante che questa malattia venga riconosciuta precocemente e che le donne abbiano una tempestiva diagnosi e supporto nella cura di tale condizione, che ha un forte impatto psicologico e sulla loro vita relazionale di coppia in quanto va a coinvolgere e spesso ad ostacolare la sfera sessuale.

Le donne con vulvodinia di solito cercano aiuto medico da diversi operatori sanitari quali medici di medicina generale, ginecologi, urologi, dermatologi e altri, che, come spesso accade, non hanno familiarità con la condizione. Ciò si traduce in un ritardo diagnostico e terapeutico. Il dolore vulvare cronico può causare frustrazione, stress cronico e depressione nelle donne [8] ed è quindi onere dei professionisti sanitari saperne riconoscere la causa.

6 EZIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

La vulvodinia come affermato precedentemente può essere caratterizzata da un dolore con caratteristiche, insorgenza e durata diverse. Può essere spontanea o provocata, isolata o in comorbidità con altre patologie, localizzata o generalizzata.

Il dolore vulvare può essere provocato ad esempio dal tipo di abbigliamento indossato se troppo stretto o attillato oppure dalla stimolazione tattile dell'area vulvare come nel caso di un rapporto sessuale o di una visita o anche solamente durante l'inserimento di un tampone vaginale.

E' molto importante anche localizzare la sede di tale dolore sia basandosi su ciò che la donna riferisce sia durante la valutazione clinica, infatti, il dolore può limitarsi all'area vestibolare (vestibolodinia) variante in assoluto più frequente (80% dei casi), al clitoride (clitoridodinia), all'area periuretrale (uretrodinia) oppure solo in alcuni specifici punti dell'area vulvare ma può anche essere, come abbiamo detto in precedenza, un dolore generalizzato irradiandosi a tutta la zona vulvare.

La vulvodinia è una patologia ad eziologia multifattoriale, esistono infatti dei fattori che possiamo definire come predisponenti, precipitanti o di mantenimento come descritto nella **tabella 1** [9].

Tra i fattori predisponenti vi sono ad esempio le infezioni vulvovaginali ricorrenti o recidivanti come quella da candida o da Herpes ma anche tutte le condizioni infiammatorie o patologie che coinvolgono il vestibolo e la vulva che non sono necessariamente di origine infettiva.

La vulvodinia va differenziata da neoplasie vulvari come la malattia di Paget o carcinoma cellulare squamoso, in seguito ad un trauma (per presenza di tessuto cicatriziale che riduce l'elasticità del tessuto come ad esempio in seguito ad episiotomia).

Tra i fattori di mantenimento invece purtroppo si ha molto spesso, come detto precedentemente, un'alta frequenza di omissione diagnostica e quindi l'inadeguata misura terapeutica e la non compliance e non aderenza al trattamento farmacologico, riabilitativo e/o relativo alla modificazione degli stili di vita [9].

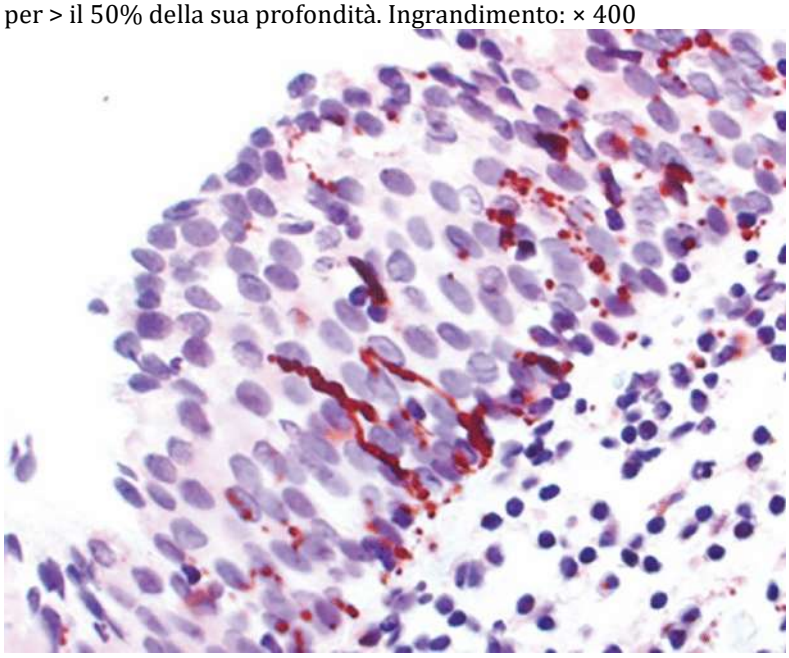
Tabella 1. 2015 Consensus Terminology and Classification of Persistent Vulvar Pain and Vulvodynia (ISSVD, ISSWSH, and IPPS)

Dolore vulvare causato da un disturbo specifico	Vulvodinia
Infettivo (ad es. candidosi ricorrente, herpes)	Dolore vulvare della durata di almeno 3 mesi, senza una chiara causa identificabile, che può avere potenziali fattori associati
Infiammatorio (ad esempio, lichen sclerosus, lichen planus, disturbi immunobollosi)	**Localizzato** (ad esempio, vestibolodinia, clitorodinia)**Misto** generalizzato (localizzato e **generalizzato**)
Neoplastico (ad es. malattia di Paget, carcinoma a cellule squamose)	
Neurologico (ad esempio, nevralgia post-erpetica, compressione nervosa o lesioni, neuroma)	**Provocato** (ad esempio, inserimento, contatto)**Spontaneo Misto** (provocato e **spontaneo**)
Trauma (ad esempio, mutilazione genitale femminile, ostetricia)	
Iatrogeno (ad es. postoperatorio, chemioterapia, radiazioni)	**Esordio** (primario o secondario)
Carenze ormonali (ad esempio, sindrome genitourinaria della menopausa, amenorrea lattazionale)	**Schema temporale** (intermittente, persistente, costante, immediato, ritardato

Il concetto di vulvodinia deve includere qualsiasi tipo di dolore vulvare ed è quindi responsabilità del medico effettuare una diagnosi differenziale fra le diverse cause biologiche del dolore, focalizzando la propria attenzione sui meccanismi fisiopatologici. Bisogna tener presente che il dolore ha spesso una causa biologica e tra i vari aspetti quelli fondamentali sono : l'iperinnervazione o superficializzazione delle fibre nervose vestibolari ed una risposta neuroinfiammatoria, dove la degranulazione mastocitaria ne rappresenta un fattore determinante.

A livello vestibolare abbiamo numerose terminazioni nervose che nella vulvodinia sono particolarmente superficializzate, soprattutto se la mucosa del vestibolo si assottiglia a causa, ad esempio, di infiammazione o infezione cronica ma anche di carenze ormonali che vanno a determinare un assottigliamento della mucosa vestibolare con una conseguente superficializzazione (vedi **Figura 1**) delle terminazioni nevose vestibolari. Nella vestibolodinia (VBD) le fibre nervose oltre che essere superficiali, proliferano e si addensano causando allodinia ovvero una percezione di uno stimolo dolorosa che solitamente dovrebbe essere avvertito come un toccamento od una pressione.

Figura 1: Neuroproliferazione. Prodotto genico proteico (PGP) 9.5 colorazione in un campione di tessuto di una donna con vulvodinia provocata che mostra fibre nervose che si intromettono nell'epitelio vulvare per > il 50% della sua profondità. Ingrandimento: × 400



La vulvodinia è stata descritta per la prima volta da I.G.Thomas nel 1880 [10]come una iperestesia della vulva determinata da un'eccessiva sensibilità delle fibre nervose deputate all'innervazione della mucosa vulvare in una parte ben precisa della vulva stessa.

Questa sensibilizzazione è causata principalmente da un processo infiammatorio cronico che può coinvolgere la regione vulvare, ma anche i circostanti organi pelvici come la vescica e l'intestino.

Si è visto che oltre all'iperinnervazione, le biopsie vestibolari di donne con VBD contengono una maggiore concentrazione di cellule immunitarie [11,12,13] con un incremento di citochine pro-infiammatorie [14,14.2].

Questo processo infiammatorio cronico può coinvolgere organi pelvici differenti, il tutto mediato dall'attivazione mastocitaria. I mastociti sono cellule immunitarie di forma variabile, in alcuni casi rotondeggiante od ovale, in altri ramificata, presenti in maniera ubiquitaria in tutti gli organi e tessuti vascolarizzati dove lavora come sentinella immunitaria e organizza la risposta infiammatoria. All'interno dei mastociti, nel citoplasma, sono presenti dei granuli ricchi di molteplici sostanze vasoattive, proinfiammatorie e neurotrofiche.

Queste sostanze sono prodotte dal mastocita stesso e vengono rilasciate nei tessuti circostanti in risposta all'azione di diverse noxae patogene coordinando le diverse fasi della risposta infiammatoria fisiologica e patologica.

I mastociti si degranulano in presenza di infiammazione andando ad irritare le terminazioni nervose causandone quindi una ipersensibilizzazione.

Un processo infiammatorio cronico degli organi pelvici è la principale causa dell'iperattivazione, esistono delle patologie che possono essere in comorbidità con la vulvodinia, in particolare patologie che vanno a causare infiammazione persistente dell'area pelvica. Tra le principali comorbilità abbiamo la sindrome della vescica dolorosa, la sindrome del colon irritabile ma anche endometriosi e fibromialgia.

Il mastocita che si iperattiva va a causare un'infiammazione persistente, un dolore cronico che può poi diventare dolore neuropatico e per questo motivo è necessaria una tempestiva diagnosi e trattamento prima che diventi tale.

Il dolore neuropatico è causato da un danno o da una disfunzione del sistema nervoso periferico o centrale, piuttosto che dalla stimolazione dei recettori del dolore. La diagnosi è suggerita dalla presenza di un dolore sproporzionato rispetto al danno tissutale, alla presenza delle cosiddette disestesie (come bruciore o intorpidimento) e ai segni di lesione nervosa rilevati durante l'esame neurologico [15].

I sintomi principali del dolore neuropatico sono le disestesie (un dolore cronico che può comportare prurito, bruciore, sensazione simile a una scossa elettrica o un irrigidimento generale in qualsiasi parte del corpo) ma anche un dolore profondo e sordo.

Possono anche comparire altre sensazioni come, iperestesia ovvero un'eccessiva sensibilità nel percepire determinati stimoli applicati alla superficie cutanea (sensibilità tattile, termica e dolorifica) o ad altri organi di senso iperalgesia (aumento patologico della sensibilità agli stimoli dolorifici), allodinia e iperpatia.
Per allodinia si intende un viraggio della percezione dello stimolo da tattile a doloroso urente, dovuto a una dislocazione delle fibre nervose del dolore che da profonde nel tessuto si superficializzano verso gli strati più esterni della mucosa in risposta al "Nerve Growth Factor"(NGF) prodotto dal mastocita iperattivato [3].

Il NGF si è visto infatti che viene rilasciato da molte cellule dopo il danno tissutale e ricopre un importante ruolo nella genesi dell'infiammazione ed è in grado si sensibilizzare direttamente o non i nocicettori.

La VBD può essere definita come una sindrome complessa caratterizzata da un dolore che si può definire neuropatico che viene provocato da una situazione di infiammazione neurogenica principalmente mediata da un'iperattivazione della degranulazione mastocitaria. Tale degranulazione va a rilasciare anche il NGF che, come detto in precedenza, va a ipersensibilizzare le terminazioni nervose. Inoltre, la presenza di infiammazione persistente può determinare una superficializzazione delle fibre nervose molto rappresentate nella zona vestibolare.

7 DIAGNOSI

7.1 ANAMNESI

Una corretta diagnosi di vulvodinia è basata su un'anamnesi accurata ponendo domande specifiche per ricevere delle risposte dettagliate, ma anche domande aperte che permettano alla donna di poter descrivere liberamente la sua condizione.

Nell'anamnesi vanno indagati si i sintomi ma anche le abitudini personali, le eventuali malattie che potrebbero essere presenti in comorbidità e quindi la storia medica e chirurgica pregressa, la storia ostetrica e ginecologica, eventuali terapie in atto, la storia sessuale e la funzionalità intestinale e vescicale della donna.

Per quanto riguarda i sintomi, il dolore della vulvodinia può essere descritto come bruciore, irritazione, fitta o puntura di spillo ed è spesso accompagnato da dispareunia che può anche essere il sintomo principale. Spesso, le donne con vulvodinia non possono tollerare nulla che tocchi la loro vulva, come biancheria intima o pantaloni attillati, o rimanere sedute per periodi prolungati [16].

Va quindi approfondito ed indagato tutto ciò che può concorrere al mantenimento di tali disturbi come, ad esempio, eventuali abitudini igienico-comportamentali non corrette. Tra le più frequenti quelle igieniche, alimentari, il vestiario oppure il consumo di alcool. Le abitudini personali sono un aspetto fondamentale da considerare così come un passo importante è l'eliminazione di ogni possibile fattore irritante [3].

Tra le abitudini igieniche va indagato l'eventuale utilizzo quotidiano di salvaslip che molte donne usano per la presenza di perdite vaginali fisiologiche, e questo non fa altro che andare ad alterare il Ph, la temperatura, la flora batterica della mucosa vulvare andando a favorire l'insorgenza o la persistenza di infezioni e l'infiammazione della zona.

Anche il modo in cui eseguono l'igiene intima è importante al fine di evitare la risalita di batteri verso la vagina e l'uretra, va eseguita separando la zona vulvare da quella anale, ci si deve accertare che la eseguano correttamente, se si hanno dei dubbi in merito, e, soprattutto, se la donna è spesso soggetta a vulvovaginiti o cistiti ricorrenti o recidivanti. Quindi va consigliato eventualmente un detergente intimo che non sia aggressivo nei confronti della cute vulvare e vanno sconsigliate le lavande vaginali.

Anche per quanto riguarda le abitudini alimentari ci sono determinati cibi che possono favorire l'infiammazione e quindi ad aumentare la sensazione di bruciore; ad esempio, tutte le sostanze neurostimolanti come caffè, the, ginseng o pro-infiammatorie come i cibi ricchi di conservanti quindi confezionati, i cibi fritti o raffinati, il cioccolato, gli insaccati e soprattutto il consumo di alcool. Il consumo di tali sostanze va quindi limitato o evitato per evitare di favorire un'infiammazione cronica che, come abbiamo visto precedentemente è una delle cause principali di mantenimento e insorgenza della vulvodinia.

Per quanto riguarda invece il comportamento minzionale o nella defecazione molto spesso può emergere la presenza di abitudini da correggere come la minzione preventiva (in assenza di stimolo, in vista di un lungo periodo di tempo senza un bagno a disposizione) o di minzione ritardata (non recarsi in bagno in presenza di stimolo e quindi trattenere l'urina), la sensazione di mancato svuotamento della vescica oppure "spingere" per fare uscire il flusso di urina. Tutte queste abitudini vanno ad aggravare o a comportare un ipertono del pavimento pelvico che spesso risulta essere presente nelle pazienti che soffrono di vulvodinia.

L'ipertono del pavimento pelvico può essere visto come contrazione difensiva del muscolo elevatore dell'ano in risposta al dolore, ad esempio, nel tentativo di penetrazione, la vulvodinia si è visto essere spesso in correlazione anche con altre disfunzioni dei muscoli del pavimento pelvico, come aumento del tono del pavimento pelvico a riposo, deficit nel controllo muscolare e presenza di punti trigger miofasciali [17]. L'ipertonicità del pavimento pelvico è spesso associata a problemi urologici, ginecologici, gastrointestinali e sessuali, nonché a dolore pelvico cronico come nel caso della vulvodinia[18]. Il fenomeno dell'aumento del tono muscolare dei muscoli del pavimento pelvico, frequentemente riportato nelle donne con vulvodinia provocata, non è probabilmente la causa ma la conseguenza del dolore. Le donne possono anche avere una contrazione spontanea dei muscoli del pavimento pelvico durante il tentativo di penetrazione vaginale. Questa disfunzione muscolare del pavimento pelvico può essere il risultato di un riflesso protettivo per prevenire la penetrazione o il contatto doloroso.

Durante la raccolta dei dati anamnestici è molto importante anche andare ad indagare la storia medica-chirurgica pregressa della paziente, come pure l'eventuale presenza di comorbidità vescicali, intestinali, pelviche e sessuali. Tra le più comuni abbiamo

precedentemente citato la sindrome della vescica dolorosa, il colon irritabile, l'endometriosi, la fibromialgia, dolore pelvico cronico ma anche cefalea, ansia o depressione.

Dalla storia ostetrica-ginecologica invece può emergere una lacerazione da parto che ha poi comportato l'insorgenza del disturbo, ma anche la correlazione con l'assunzione di contraccettivi ormonali. I contraccettivi ormonali combinati portano ad una riduzione dell'estradiolo sierico e del testosterone libero diminuendo la produzione ovarica di estrogeni e testosterone totale. Inoltre, alcuni contraccettivi ormonali combinati contengono progestinici sintetici che agiscono come antagonisti del testosterone al recettore degli androgeni. I contraccettivi ormonali combinati possono causare cambiamenti nel trofismo della mucosa vestibolare, aumentando la sua vulnerabilità allo stress meccanico a causa dell'assottigliamento e della secchezza provocata dalla diminuita captazione degli ormoni da parte dei recettori degli estrogeni ed androgeni presenti nel vestibolo. È stato suggerito che l'uso di contraccettivi ormonali combinati prima dei 17 anni aumenta il rischio relativo di sviluppare vulvodinia. È stato dimostrato che le donne con dolore vulvare senza una causa identificabile, ma che hanno iniziato a prendere contraccettivi ormonali possono essere efficacemente trattate interrompendo questi contraccettivi combinati con l'applicazione della terapia ormonale topica [17].

Un altro fattore che può suggerire una carenza ormonale che va' ad alterare il trofismo della mucosa vestibolare che può emergere durante l'anamnesi ostetrico-ginecologica può essere la menopausa o il periodo di amenorrea dato dall'allattamento materno.

Può inoltre emergere l'anamnesi per la presenza di infezioni vulvovaginali od infezioni urinarie ricorrenti. Nel corso degli anni, molti studi hanno suggerito un'associazione tra vulvodinia e candidosi vulvovaginale. Sebbene siano state suggerite diverse ipotesi biologiche, tra cui la suscettibilità genetica agli antigeni *della Candida*, che induce una risposta immunitaria alterata che provoca infiammazione cronica, o elaborazione sensoriale anormale a seguito di ripetute infezioni da candida, è difficile concludere che tali infezioni siano causalmente associate a una nuova insorgenza di vulvodinia [19].

Dalla storia clinica la paziente potrebbe inoltre riferire l'utilizzo improprio o ricorrente di antibiotici che non vanno a causare direttamente la vulvodinia ma possono andare ad alterare la flora batterica vaginale ed andare a predisporre l'insorgenza di candidosi

vulvovaginali. Gli antibiotici, infatti, vanno spesso a ridurre il Lactobacillus spp che normalmente protegge l'ecosistema vaginale dalla colonizzazione da parte di germi intestinali e di miceti [3].

Infine, è di fondamentale importanza andare ad approfondire la storia sessuale della donna includendo eventuali storie di abusi o molestie. Per quanto riguarda queste ultime, da uno studio caso controllo condotto [20] è emerso che i fattori di stress cronici dopo un abuso possono essere importanti per i meccanismi psicobiologici della vulvodinia.

Dal profilo sessuale possiamo rilevare la presenza di dispareunia, ovvero, rapporti sessuali dolorosi ricorrenti o persistenti, è comune e può influenzare la salute mentale e fisica e le relazioni delle donne. Le donne con dolore sessuale sono ad aumentato rischio di disfunzione sessuale, angoscia relazionale, diminuzione della qualità della vita, ansia e depressione [21].

In merito alla dispareunia vanno approfonditi e descritti le tempistiche del dolore, la sede e infine gli eventuali esiti post-coitali.

Per quanto riguarda la localizzazione del dolore durante il rapporto sessuale, nelle donne con VBD la dispareunia ha sede medio introitale.

7.2 ISPEZIONE

Per quanto riguarda la seconda fase dell'esame obiettivo abbiamo la valutazione del trofismo vestibolare.

Il trofismo vestibolare viene valutato in base a cinque parametri che sono: assottigliamento, pallore, secchezza, rossore e petecchie (vedi schema). Ad ognuno di questi 5 parametri viene assegnato un punteggio che va da 0, in cui il parametro risulta assente, 1 lieve, 2 moderato fino a 3 in cui il grado risulta invece severo.

Facendo poi la somma del punteggio ottenuto valutando visivamente ognuno di questi 5 parametri si ottiene uno score detto score VeTH (Vestibular trophic health) che va da 0 a 15, più basso risulterà il punteggio minore è l'alterazione trofica della mucosa vestibolare [22].

1. Petecchie: ectasia vascolare con aree micro-ecchimotiche, lividi puntiformi o confluenti.

2. Pallore: pallore insolito o estremo.

3. Assottigliamento: riduzione dello spessore della mucosa rispetto alla cute adiacente delle piccole labbra con maggiore evidenza del disegno vascolare e possibili aree di erosione.

4. Secchezza: esente da umidità o umidità in eccesso, la mucosa non appare translucida e umida.

5. Arrossamento: aree localizzate o diffuse di eritema

I pazienti con vestibolodinia hanno una mucosa vestibolare con uno spessore inferiore rispetto alle donne sane della stessa età, con un valore simile a quello riscontrato in donne in postmenopausa. Inoltre, un basso spessore della mucosa vestibolare ha mostrato una correlazione significativa con l'intensità del bruciore / dolore e la gravità della dispareunia [23].

7.3 VALUTAZIONE CLINICA

In seguito ad un'accurata valutazione del trofismo della mucosa vestibolare va fatta una vera e propria mappatura del dolore servendosi dell'aiuto di un cottonfioc, mediante il cosiddetto Swab Test per identificare le zone di dolore (vedi **Figura 2**). Viene anche utilizzato per classificare il dolore come debole, moderato o grave in tutte le zone coinvolte e per effettuare la differenziazione tra forme localizzate e generalizzate della condizione [8]. Mediante lo Swab test la paziente è in grado di localizzare la sede del dolore, dove quindi lo stimolo tattile generalmente innocuo provocato dal cotton fiock diventa allodinia (risposta dolorosa a uno stimolo non doloroso) [24]

La vulva, infatti, deve essere palpata con una leggera pressione costante utilizzando un batuffolo di cotone in senso orario (mons, grandi labbra e aree cutanee perineale e perianale). Al paziente viene chiesto di segnalare se l'area che viene palpata è dolorosa e se la palpazione provoca e / o peggiora il dolore. Infine, si va con il cotone a palpare delicatamente il vestibolo (ghiandole di Skene, ghiandole vestibolari minori, fourchette posteriori) e identificare eventuali aree dolorose. Il vestibolo è normalmente un'area sensibile e le segnalazioni di sensibilità lieve (1-3/10) possono rientrare nel normale intervallo di sensibilità. Le donne con vulvodinia provocata possono riferire iperalgesia (aumento della sensibilità a uno stimolo doloroso) e allodinia durante l'esame. A causa

dell'innervazione della vagina (nervi autonomi e pudendo), il dolore è spesso scarsamente localizzato, e l'area dolorosa è confinata al vestibolo [25].

Figura 2: Swab Test

7.4 ESPLORAZIONE VAGINALE

L'ultimo passo prima di fare una diagnosi definitiva è una valutazione interna della sensibilità, della presenza di prolassi, di inversione di comando, di sinergie di muscoli antagonisti e agonisti, di asimmetrie, l'esecuzione del PC test ma soprattutto dell'eventuale presenza di ipertono del pavimento pelvico.

Prima di parlare di cosa si valuta con la visita endovaginale è necessario comprendere cosa sia il pavimento pelvico e da quali muscoli esso è formato.

Il pavimento pelvico è costituito da tre strati di muscoli che formano un'amaca di supporto sul lato inferiore della cavità addominopelvica. Questi muscoli, insieme al corrispondente tessuto connettivo, sono importanti per l'intestino, la vescica e la funzione sessuale [26].

Questi muscoli, insieme al diaframma e al muscolo addominale più profondo, l'addome trasverso, gestiscono la pressione intra-addominale.

Nello strato più profondo abbiamo il muscolo elevatore dell'ano con i suoi quattro fasci: pubo, ischio e ileo-coccigeo e il pubo-rettale.

L'intermedio è formato dai muscoli trasverso profondo del perineo e sfintere striato dell'uretra.

Nel superficiale abbiamo il trasverso superficiale, il bulbo cavernoso, l'ischio cavernoso e lo sfintere esterno anale.

È molto importante la valutazione della muscolatura poiché si è visto che nell'80-90% delle pazienti affette da Vulvodinia si riscontra ipertono della muscolatura del pavimento pelvico, cioè un aumento del tono di base dei muscoli pelvici. Ma non è l'unico problema che si riscontra in chi ha la vulvodinia. Spesso c'è una sorta di dissinergia muscolare, una scarsa capacità contrattile, e una forte debolezza. Inoltre, si riscontra una difficoltà a rilassare la muscolatura stessa.

La valutazione si esegue solitamente con due dita esploratrici anche se molto difficilmente nelle donne con vulvodinia la visita si può fare con due dita sin dal primo incontro; quindi, si inserirà un unico dito esploratore opportunamente lubrificato.

Prima di inserire il dito si può valutare il centro fibroso tendineo, attuandoci una pressione, in caso di ipertono si riscontrerà un nucleo duro, a volte leggermente dolente che oppone resistenza (al contrario dell'ipotono). All'osservazione a volte è leggermente rientrante.

A questo punto se la paziente acconsente si inserirà il dito molto delicatamente spiegando alla donna tutto quello che andrò a fare prima di farlo in modo da rassicurarla e di metterla a proprio agio. A questo punto spostando il dito a dx e a sx si verifica la corretta sensibilità interna del muscolo e si va a capirne la dolorabilità o la presenza di eventuali trigger points che poi si vanno a trattare con il massaggio decontratturante, ma si va anche a vedere la dolorabilità in fossa ischio rettale o a livello del trigono vescicale poiché come abbiamo precedentemente detto la funzionalità del pavimento pelvico è molto importante per la defecazione e la minzione.

La dolorabilità riferita a livello del terzo inferiore della parete anteriore della vagina va accuratamente approfondita in quanto può associarsi a comorbidità a livello vescicale.

I trigger points, che si vanno a massaggiare per decontrarre, sono noduli duri e palpabili situati all'interno delle fasce tese del muscolo scheletrico. Sono teneri alla palpazione e al movimento, causando dolore locale e riferito [27].

La disfunzione del pavimento pelvico nelle donne con vulvodinia può arrivare fino all'inversione di comando, ovvero, quando alla richiesta di effettuare la contrazione perineale si ottiene come unica risposta l'attivazione della muscolatura addominale (si

assiste a una esclusiva spinta addominale, l'esatto contrario di quanto richiesto) e alla richiesta di rilassamento si ottiene una contrazione.

Per questa ragione è molto importante aiutare la paziente a isolare la contrazione e il rilassamento del pavimento pelvico da quella dei muscoli antagonisti, come gli addominali, e quelli agonisti, come i glutei.

Per la valutazione della simmetria, al posto di farla tenendo aperte le 2 dita, si farà facendo contrarre il pavimento pelvico per due volte consecutive ponendo leggera resistenza a dx e a sx.

Nella valutazione si va inoltre ad eseguire il PC test Oxford modificato che va a valutare la forza, l'endurance e l'affaticabilità della muscolatura pelvica (vedi **Tabella 2**). Il PC test si esegue ponendo il dito esploratore con il polpastrello rivolto verso il basso, verso il muscolo pubo coccigeo e chiedendo alla donna di contrarre il pavimento pelvico esercitando una leggera pressione verso il basso, verso l'ano al fine di valutare i 3 parametri: forza, endurance e affaticabilità.

Solitamente per quanto riguarda l'endurance nella muscolatura ipertonica si riscontra una ridotta capacità di tenuta, l'affaticabilità invece esprime la ripetizione nel tempo della componete tonica. Si valuta chiedendo alla paziente di ripetere la sua massima resistenza più volte. Si conta il numero di volte in cui la paziente riesce a riprodurre la sessa resistenza rispettando la pausa che deve essere doppia rispetto al tempo di contrazione

Tabella 2: PC test Oxford modificato

FORZA	ENDURANCE: capacità di tenuta	AFFATICABILITA'
0: assenza di contrazione	0: meno di 2 sec	0: meno di due contrazioni
1: accenno di contrazione, una vibrazione sotto le dita	1: 2 a 5 sec	1: tra le 2 e le 5 contrazioni
2: contrazione indubbia ma debole non solleva il dito	2: 5 a 9 sec	2: tra le 5 e le 9 contrazioni
3: contrazione valida, solleva il dito	3: oltre 9 sec	3: oltre le 9 contrazioni

4: contrazione forte. Solleva il dito anche con moderata resistenza		
5: contrazione molto forte, solleva il dito anche facendo una resistenza massimale (introflessione nucleo fibroso centrale, avvicinamento grandi labbra. Introflessione del clitoride)		

Infine, nella nostra valutazione è molto importante valutare la presenza di ipertono del pavimento pelvico, per farlo si trovano diverse scale, ma sono tutte soggettive e non validate.

Si può usare un semplice punteggio empirico che permette di rappresentare l'ipertono del pavimento pelvico con un accettabile grado di affidabilità. Con un numero che va ad esprimere il grado di Ipertono del pavimento pelvico [3]:

- 0: Assenza di ipertono
- 1: Ipertono lieve, tensione maggiore rispetto al normotono
- 2: Ipertono moderato, muscolo rigido, ma movimenti del dito ancora effettuabili
- 3: Ipertono severo il dito è completamente stretto e la consistenza è rigida

Nelle donne con pavimento pelvico ipertonico spesso si ha una tensione muscolare "a riposo" tale da non riuscire a produrre ulteriore forza contrattile e realizzare quindi una vera contrazione.

In conclusione, per effettuare una corretta e accurata diagnosi di vulvodinia è essenziale un'anamnesi accuratissima e approfondita, un esame obiettivo strutturato compreso quindi di ispezione, palpazione ed esplorazione e la descrizione precisa della mappa del dolore [3].

8 TRATTAMENTO

Ogni terapia dovrebbe essere finalizzata alla cura dei meccanismi eziologici sottesi al disturbo e/o al processo fisiopatologico coinvolto. Questo obiettivo è difficile da raggiungere nel caso della vulvodinia, a causa dell'eterogeneità dei fattori implicati nell'eziologia del fenomeno. La vulvodinia infatti, come già detto, può essere il risultato finale o l'espressione comune di numerosi processi patologici, al punto che, un'unica strategia medica può essere inadeguata ad affrontare tutti i casi che si presentano in consultazione [3].

Nella vulvodinia, più terapie con diversi meccanismi d'azione possono potenziarsi a vicenda o indirizzare diversi meccanismi del dolore [24].

Anzitutto in caso di riscontro della presenza di infezioni in atto o recidivanti esse vanno dapprima trattate oppure comunque prevenute fornendo alla donna informazioni utili alla prevenzione come l'utilizzo di biancheria in cotone non colorato o in seta naturale medicata, evitare i vestiti troppo attillati o i collant che vanno a causare dolore nella zona vulvare, utilizzo di detergenti intimi adatti e quindi una correzione di tutte quelle che possono essere le abitudini sbagliate.

Per ridurre il dolore della vulvodinia abbiamo numerosi tipi di trattamento che possono essere farmacologici topici o orali, integratori, l'utilizzo della TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation), la radiofrequenza, l'elettroporazione, ma anche trattamenti come il laser frazionato, le infiltrazioni oppure la chirurgia.

8.1 FARMACI O TRATTAMENTI TOPICI

Un farmaco topico utilizzato nella vulvodinia è il Diazepam 5 mg inserito a livello vaginale, esso è una benzodiazepina con attività ben nota per il trattamento delle convulsioni e il sollievo degli spasmi muscolari scheletrici dovuti a spasmi riflessi alla patologia locale. Si è dimostrato che il diazepam è in grado di modificare positivamente le funzioni della muscolatura del pavimento pelvico che spesso è ipertonica nelle donne con vulvodinia oltre che a migliorare la dispareunia. Quindi questo tipo di terapia a livello vaginale si è visto essere efficace e ben tollerata dalle pazienti [28].

A livello topico il ruolo dello stato ormonale locale è stato discusso come possibile fattore eziologico nella vulvodinia. Infatti, un'altra possibile terapia a livello topico è l'applicazione di preparati ormonali.

Gli anestetici locali e gli estrogeni sono tra i trattamenti periferici più comunemente prescritti, spesso composti in una crema combinata che può produrre un effetto analgesico sinergico. La lidocaina topica al 5% per 7 settimane ha dimostrato di ridurre la dispareunia nelle donne con vulvodinia , probabilmente a causa della sua capacità di bloccare l'attività dei canali del sodio sui nocicettori periferici e prevenire la trasmissione del dolore al sistema nervoso centrale. L'utilizzo dell'estrogeno topico per tre mesi ha dimostrato di ridurre il dolore periferico e l'infiammazione e migliorare la funzione sessuale per le donne in premenopausa con dolore vulvare. Gli estrogeni, infatti, come precedentemente accennato svolgono un ruolo fondamentale nel supporto trofico e nella neuroplasticità dei tessuti vaginali con livelli carenti di estrogeni con conseguente atrofia e aumento dell'innervazione delle fibre nervose sensibili al dolore. Ulteriori prove che le donne con vestibolodinia possono essere carenti di estrogeni provengono dallo studio Wesselmann che dimostra che il dolore vaginale indotto da tampone è più alto nella fase premestruale, corrispondente a bassi livelli sistemici di estrogeni [29]

In un altro studio condotto da Langlais nel 2017 si è visto che l'applicazione quotidiana di crema di estrogeni equini coniugati al vestibolo vulvare potrebbe potenzialmente ridurre la dispareunia superficiale nelle donne con vestibolodinia provocata secondaria anche se ancora non esistono studi con un adeguato potere statistico in grado di dimostrarlo [30].

8.2 FARMACI ORALI

Per quanto riguarda invece i farmaci orali, gli antidepressivi triciclici sono quelli più frequentemente utilizzati nella vulvodinia generalizzata.

Gli antidepressivi triciclici (TCAs) come l'amitriptilina e la desipramina sono utilizzati in dosi inferiori rispetto al caso della depressione. Sono utilizzati anche altri antidepressivi come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI) [31].

I TCAs, utilizzati originariamente per il trattamento della depressione, si è visto essere molto efficaci nel trattamento del dolore cronico della vulvodinia per via della loro potente azione antinfiammatoria, probabilmente mediata da un'azione antagonista sulla degranulazione mastocitaria e un possibile effetto inibitorio sulla percezione del dolore di tipo centrale.

La nortriptilina è stata ben studiata per il trattamento di altri disturbi del dolore neuropatico e le linee guida basate sull'evidenza supportano il suo uso come farmaco di prima linea. La nortriptilina produce analgesia attraverso molteplici meccanismi molecolari nel sistema nervoso centrale, tra cui inibendo la ricaptazione della noradrenalina per promuovere l'inibizione discendente, bloccando i canali del sodio per inibire l'attività dei neuroni nocicettivi e inibendo il rilascio di citochine pro-infiammatorie dalla glia in modo da ridurre la neuroinfiammazione [29].

La dose dell'antidepressivo più utilizzato, l'amitriptilina, è più bassa di quella utilizzata nella cura della depressione(3 gocce o 5 mg) e va aumentata gradualmente sino a quando la paziente risponde alla cura o manifesta effetti collaterali(aumentare di 5 mg ogni 5-7 gg fino ad un massimo di 125-150 mg), non può in ogni caso essere interrotta all'improvviso ma va ridotta gradualmente per evitare effetti indesiderati quali fatica cronica, intorpidimento o secchezza della bocca, aumento di peso, stipsi o problemi cardiaci (aritmie)[3].

Il Laroxyl bisogna inoltre assumerlo prima di andare a dormire e diluendolo in un bicchiere d'acqua in quanto può dare sonnollenza e intorpidimento della bocca.

Per quanto riguarda gli altri antidepressivi citati come gli SNRIs si sono dimostrati efficaci nella cura del dolore neuropatico ma non sono ancora stati studiati approfonditamente nella cura del dolore vulvare e hanno comunque un effetto antidolorifico minore rispetto ai TCAs [3].

Si utilizzano anche farmaci come la gabapentina o la pregabalina. Harris et al. Hanno riportato in uno studio retrospettivo una riduzione dell'80% dei disturbi soggettivi (principalmente dolore bruciante nella vulva, dispareunia e irritazione nella vulva) dopo 30 mesi di trattamento con gabapentin nel 64% delle donne con diagnosi di vulvodinia generalizzata [31].

La Gabapentina è dimostrata efficace in studi clinici randomizzati per le problematiche neuropatiche. Le donne con vulvodinia spesso presentano alcune caratteristiche neuropatiche, come l'allodinia dinamica (dolore in risposta al tocco leggero). Sebbene alcune donne riportino sollievo dai sintomi con l'uso di gabapentin nella pratica clinica, le prove a sostegno del suo beneficio sono limitate, basate su rapporti descrittivi / osservazionali che presentano difetti metodologici, tra cui la dipendenza da misure di esito soggettive, bias di campionamento e piccole dimensioni del campione, pertanto non è raccomandato il suo utilizzo da solo nella cura della vulvodinia [32].

8.3 INTEGRATORI

Un altro tipo di approccio è quello dell'utilizzo degli integratori, volto a ridurre la possibile insorgenza di infezioni vulvovaginali e vescicali e quindi a ridurre l'infiammazione cronica presente in zona vulvare.

La risoluzione del dolore a lungo termine e il sano funzionamento sessuale, in uno studio di un caso clinico condotto da Jessica Drummond nel 2016, sono stati supportati dall'eliminazione del cibo proinfiammatorio e dall'integrazione nutrizionale.

Le donne con vulvodinia possono avere un aumento del numero di mastociti vulvari, che, come abbiamo visto, fanno parte della risposta infiammatoria. La palmitoiletanolamide (PEA) è un'ammide endogena degli acidi grassi che colpisce l'infiltrazione dei mastociti e la trans-polidatina è un composto antinfiammatorio naturale presente negli alimenti.

La PEA viene sintetizzata e metabolizzata da diversi tipi di cellule animali ed è presente anche nelle piante. Esercita una moltitudine di funzioni fisiologiche legate all'omeostasi metabolica e cellulare. Sia la PEA che la trans-polidatina sono integratori alimentari naturali [24,42].

8.4 TENS

La stimolazione nervosa elettrica transcutanea (TENS) comporta l'erogazione di una corrente elettrica attraverso la pelle per trattare il dolore ed è efficace in molte aree cliniche, comprese le condizioni infiammatorie, neurologiche e non infiammatorie, è quindi una tecnica che consente di effettuare una neuromodulazione attraverso uno stimolo elettrico (vedi **Figura 3**).

Studi clinici su pazienti e modelli animali di dolore neuropatico hanno infatti dimostrato che la TENS riduce il dolore e l'allodinia. Si ritiene che il processo di analgesia indotta da TENS sia multifattoriale e probabilmente comprenda meccanismi periferici, spinali e sopraspinali. I parametri di stimolazione (ad esempio, frequenza, durata dell'impulso, intensità di stimolazione) impostati sull'unità TENS determinano il tipo di fibre nervose stimolate e sono importanti per il suo meccanismo d'azione [33].

Il protocollo standard per la TENS validato in diversi studi è una terapia della durata complessiva di 30 minuti composta da due programmi di 15 minuti ciascuno.

Il primo programma della durata di 15 minuti di frequenza di 100 Hz e una durata dell'impulso di 50 μs, seguita da 15 minuti di frequenza di 5 Hz e una durata dell'impulso di 100 μs del secondo programma. Il primo programma è volto principalmente ad esercitare un'azione decontratturante sulla muscolatura pelvica che spesso è ipertonica in questa patologia, mentre il secondo programma lavora sul nervo ed ha quindi un'azione antalgica.

Tutti i pazienti iniziano con alcune sedute necessarie a familiarizzare il paziente sull'uso della TENS, consentendo al terapeuta di verificare che il paziente stesse usando correttamente il dispositivo.

Nel protocollo di trattamento TENS, l'impulso viene aumentato rapidamente fino a quando il paziente inizia ad avvertire qualsiasi sensazione sotto gli elettrodi (che è solitamente descritta come "formicolio" nel primo programma e come "battito" nel secondo). L'intensità viene poi aumentata lentamente fino a raggiungere un livello descritto come il massimo tollerabile senza provare dolore. [28]

Dopo aver imparato e familiarizzato con il dispositivo alla paziente viene consegnato tutto il materiale per eseguire la terapia a domicilio, con la raccomandazione di eseguire la TENS 3 volte a settimana con almeno un giorno di pausa tra una e l'altra e di sospendere la terapia durante il periodo mestruale. Alla paziente viene inoltre fornita una tabella su cui scrivere l'intensità che le permette di sentire al massimo l'impulso senza provare dolore durante i due programmi di tutte le sedute che esegue a domicilio in modo da monitorarne i progressi.

Figura 3: sonda vaginale utilizzata nella terapia con stimolazione elettrica transcutanea (TENS) da posizionare in modo da porre il secondo elettrodo (anello dorato in figura) sul vestibolo.

8.5 ELETTROPORAZIONE

L'esposizione delle cellule a impulsi elettrici ad alta tensione aumenta transitoriamente la permeabilità della membrana attraverso l'elettroporazione della membrana. L'elettroporazione può essere reversibile e viene utilizzata nel trasferimento genico e nella somministrazione migliorata del farmaco. L'elettroporazione è infatti un fenomeno che si verifica quando le cellule sono esposte a campi elettrici di ampiezza sufficiente da determinarne un aumento della loro permeabilità della membrana plasmatica permettendo quindi al farmaco di agire in profondità[34]. Questa terapia viene infatti utilizzata nella vulvodinia per permettere al farmaco di agire a livello delle terminazioni nervose ipersensibilizzate. Solitamente i farmaci che vengono somministrati a livello topico con questa tecnica mediante l'utilizzo di una specifica sonda vaginale o vestibolare sono la lidocaina, il tramadolo, il diazepam od il cannabidiolo (CBD).

Il tramadolo è un analgesico che deriva dalla classe degli oppioidi, agisce a livello del sistema nervoso centrale. Riduce il dolore agendo su cellule nervose specifiche del midollo spinale e del cervello.

Il CBD è invece un cannabinoide non psicoattivo che si lega ai recettori CB2, che si trovano sulle cellule T del sistema immunitario e a livello del sistema nervoso centrale. La stimolazione dei recettori CB2 sembra essere responsabile dell'azione antinfiammatoria e immunmodulatrice dei cannabinoidi. Diversi studi riportano un sollievo clinicamente significativo dal dolore di tipo neuropatico grazie alle terapie con CBD.

8.6 TRATTAMENTO DELLE DISFUNZIONI DEL PAVIMENTO PELVICO ASSOCIATE

In questo campo l'ostetrica svolge un ruolo fondamentale essendo la figura principale nella riabilitazione delle disfunzioni del pavimento pelvico.

In particolare, nel campo della vulvodinia, come abbiamo visto, la principale disfunzione è la presenza di un ipertono muscolare pelvico.

I punti trigger e teneri sono stati segnalati per essere una delle fonti muscoloscheletriche di dispareunia.

La fisioterapia del pavimento pelvico, comprese le tecniche manuali, può svolgere un ruolo importante nel trattamento della dispareunia e quindi di conseguenza di una delle cause di dolore cronico vulvare.

Le tecniche manuali aumentano la consapevolezza della donna del suo pavimento pelvico, possono rilasciare punti trigger e teneri, normalizzare l'iperattività e aumentare la forza della muscolatura pelvica. Questi obiettivi sono raggiunti da esercizi, con o senza biofeedback (feedback visivo immediato del tono del pavimento pelvico), tecniche di rilascio miofasciale, massaggi intravaginali profondi [35].

Una delle prime tecniche che vengono utilizzate per decontrarre la muscolatura ipertonica e i trigger points è il massaggio intravaginale decontratturante assieme agli esercizi di rilassamento miofasciale che vengono insegnati alla donna nel corso degli incontri con l'ostetrica.

Alla donna viene infatti insegnato ad avere una maggior consapevolezza del suo pavimento pelvico e ad evitare tutto ciò che lo può andare a contrarre ulteriormente come la pratica di attività sportive che esercitano una pressione sul pavimento pelvico (principalmente il ciclismo e l'equitazione) o lo stare troppo tempo sedute o in piedi.

Una volta raggiunta questa consapevolezza le viene gradualmente insegnato, in base all'esigenza della sua muscolatura pelvica, una volta valutata attraverso il PC test, come rilassare la muscolatura attraverso degli esercizi di Kegel modificati.

Nel caso dell'ipertono, infatti, l'obiettivo principale è quello di rilassare la muscolatura e per questo motivo si insegnerà alla donna a contrarre la muscolatura pelvica, a rilassarla, e, siccome spesso nelle donne con ipertono il problema sta nel fatto che non

riescono mai a rilassare completamente, dopo il rilascio della muscolatura le si chiede di fare un respiro profondo. Questo le aiuta a rilassarsi completamente.

Una volta capito come eseguire l'esercizio, le si insegnano diverse posizioni in cui eseguirlo, in particolare tre posizioni che vanno a rilassare la parte anteriore verso l'uretra, quella intermedia della vagina e posteriore anale.

In particolare, la prima posizione che va a lavorare sul rilassamento in zona vaginale è la posizione ginecologica modificata, quindi la donna sarà sdraiata rilassata con il bacino verso l'alto, "come se la vulva guardasse verso l'alto", con le gambe piegate.

La seconda posizione, con le gambe "a farfalla", con le piante dei piedi che si guardano, questa posizione in particolare lavora sulla parte posteriore ed infine, l'ultima posizione è con le gambe portate verso l'addome; quindi, con la donna che si afferra le cosce e le avvicina al corpo, questa posizione va a lavorare sul rilassamento della parte anteriore della muscolatura pelvica.

Questi esercizi vanno eseguiti almeno una volta al giorno con 20 ripetizioni consecutive per ognuna delle tre posizioni.

Un altro metodo che viene insegnato per decontrarre la muscolatura è l'automassaggio intravagliale sui punti di contrattura del muscolo.

Questo massaggio si esegue ponendo una pressione digitale continua sul muscolo contratto che piano piano si scioglie e si rilassa. In particolare, si va ad eseguire sul muscolo pubo-coccigeo che si individua sulla parete vaginale posteriore in quanto ha la tipica forma di una fionda, si va quindi a massaggiare lungo il suo percorso fino a sciogliere completamente la contrattura.

Per lavorare sul rilassamento della muscolatura pelvica più profonda che spesso non si riesce a raggiungere con il massaggio si può proporre l'utilizzo dei dilatatori vaginali.

I dilatatori desensibilizzano la vulva al tatto e alla pressione e allungano i muscoli ipertonici del pavimento pelvico e la vagina. Uno studio prospettico non controllato ha mostrato come i dilatatori sono in grado di ridurre la dispareunia. I dilatatori come terapia autonoma sono un intervento economico, autosomministrato a casa e non invasivo con un basso profilo di effetti avversi [24]. I dilatatori sono dei coni in plastica o silicone di dimensioni via via maggiori che vengono inseriti con l'aiuto di un gel

lubrificante in vagina e lasciati in sede per 10 minuti, si parte in base alla necessità della singola paziente dal più piccolo e ogni due settimane si incrementa la sua dimensione. Una volta inserito per una decina di minuti senza aver creato fastidio alla donna la si invita a eseguire 3 serie da 8 movimenti dentro e fuori senza rimuovere completamente il dilatatore dalla vagina. Questa sequenza deve essere ripetuta 3 volte a settimana [36].

8.7 ALTRE STRATEGIE TERAPEUTICHE

8.7.1 LASER

Negli anni 1960-1970, la terapia laser è stata proposta per il trattamento di varie condizioni dolorose, vale a dire, condizioni di dolore cronico, e continua a suscitare l'interesse di medici e ricercatori. Più recentemente, la terapia laser ad alta intensità (HILT), un laser di classe IV (oltre 500 mW), è stata introdotta in ambito di fisioterapia e ginecologia. Con l'aumento della potenza e l'uso di diverse lunghezze d'onda, si suggerisce che HILT abbia maggiori capacità penetrative per trattare i tessuti più profondi rispetto alla terapia laser a basso livello (LLLT). Inoltre, si suggerisce che il dosaggio più elevato di irradiazione si traduca in un aumento degli effetti antinfiammatori, antinocicettivi e miorilassanti, che è coerente con i meccanismi fisiopatologici sottostanti sia del dolore muscoloscheletrico cronico che della vulvodinia [37].

La terapia laser viene principalmente utilizzata per migliorare il trofismo vestibolare, infatti essa migliora la vascolarizzazione della mucosa vaginale, stimola la sintesi di nuovo collagene, sostanze macinate della matrice extracellulare nel tessuto connettivo vaginale, ispessisce l'epitelio vaginale con la formazione di nuove papille, reintegra il glicogeno nell'epitelio vaginale e ripristina l'equilibrio nella mucosa, riducendo i sintomi dell'atrofia vulvovaginale [38].

8.7.2 INFILTRAZIONI NEI TRIGGER POINTS

In alcune pazienti può rivelarsi utile l’utilizzo di terapie iniettabili con l’obiettivo di andare a disattivare quelli che sono i trigger points e quindi di conseguenza ridurre il dolore.

Sono state suggerite diverse combinazioni di farmaci, tra le più utilizzate ci sono i corticosteroidi in combinazione con gli anestetici e la tossina botulinica.

I corticosteroidi agiscono sulle alterazioni infiammatorie e da citochine andando a ridurre di conseguenza la degranulazione dei mastociti in combinazione con gli anestetici che invece vanno a modulare il dolore andando a bloccare i canali del sodio.

Questa combinazione viene utilizzata principalmente in pazienti con dispareunia o comunque con dolore ben localizzato.

La neurotossina botulinica invece ha un'azione chemiodenervante del muscolo tramite il blocco del rilascio presinaptico di acetilcolina alla giunzione neuromuscolare con conseguente paralisi reversibile del muscolo stesso. Questa tossina viene quindi utilizzata per trattare le pazienti con disfunzioni del pavimento pelvico e in particolare quelle con ipertono [3].

8.7.3 BLOCCO DEL NERVO PUDENDO

l nervo pudendo è un nervo sensoriale e motorio derivante dal plesso sacrale e si forma dalle radici del nervo spinale ventrale S2-S4. Il nervo pudendo passa attraverso il forame sciatico maggiore, attraversando i legamenti sacrospinosi e sacrotuberosi. Quindi rientra nel perineo attraverso il forame sciatico minore insieme all'arteria e alla vena pudenda interne. Il nervo pudendo scorre attraverso la fossa ischiorettale e il canale di Alcock, noto anche come canale pudendo. All'interno del canale di Alcock, il nervo inizialmente si divide nel nervo rettale inferiore e poi emette il nervo perineale. In definitiva, il nervo continua come nervo dorsale, che innerva il clitoride. Il nervo rettale inferiore innerva lo sfintere anale esterno e la pelle perianale. Il nervo perineale innerva i muscoli bulbocavernoso, ischiocavernoso ed elevatore e invia rami sensoriali alla pelle delle grandi labbra. Il ramo del nervo dorsale è una terminazione nervosa sensoriale che fornisce la pelle del clitoride.

I blocchi nervosi del pudendo sono il metodo di scelta utilizzato per la diagnosi iniziale e la gestione del dolore pelvico cronico causato dalla nevralgia del pudendo, comunemente dovuta all'intrappolamento del nervo pudendo.

I pazienti descrivono il dolore nevralgico del pudendo come una sensazione di bruciore e iperalgesia nella regione genitale esterna e perineale. Può anche essere descritto come un formicolio, dolorante, lancinante o scossa elettrica tipo di disagio. Il dolore è peggiorato stando seduti e sollevati stando in piedi e per questa ragione è pressoché sovrapponibile a quella che definiamo vulvodinia generalizzata [39].

Il blocco del nervo pudendo viene fatto attraverso l'infiltrazione di anestetici locali a tre livelli: due a livello della spia ischiatica e uno a livello del canale di Alcock.

L'approccio può essere transvaginale, transperineale o transgluteale ma il principale problema di questo tipo di terapia è il fatto che è un'intervento "alla cieca" in una regione vascolare vicino all'intestino e alla vescica e va quindi eseguita da anestesisti con grande esperienza [3].

8.7.4 CHIRURGIA

Fino al 1995, la letteratura conteneva spesso raccomandazioni per il trattamento chirurgico della vulvodinia, compresa la vulvodinia locale e provocata. Tuttavia, le raccomandazioni erano e sono ancora basate su studi non controllati e non randomizzati. Le varie procedure chirurgiche che sono state provate includono vestiboloplastica, vestibolectomia e perineoplastica. Una risposta completa (nessuna dispareunia postoperatoria) è stata trovata nel 61-83% delle donne sottoposte a perineoplastica e nel 60-95% delle donne sottoposte a vestibolectomia. La vestiboloplastica, invece non si è rivelata efficace.

Il tasso di successo dell'intervento chirurgico si riduce in caso di PCR positiva per il virus dell'HPV nel tessuto vulvare, un'età maggiore o una lunga storia di vulvodinia, inoltre il vaginismo dovrebbe essere escluso come causa di vulvodinia prima dell'intervento chirurgico [31].

L'opzione della chirurgia va comunque presa in considerazione solo nel caso in cui le altre tecniche farmacologiche, riabilitative e comunque non chirurgiche sono state tentate senza successo.

È indicata in donne con vestibolodinia provocata e quindi ben localizzata in specifici punti del vestibolo.

9 L'IMPATTO DELLA VULVODINIA SULLA VITA DELLA DONNA

Soffrire di dolore pelvico cronico per una donna è molto frustrante poiché, come abbiamo detto inizialmente, esiste una rilevante omissione diagnostica in quanto molti specialisti la ritengono difficile da affrontare o addirittura di origine puramente psicologica, anche se, come trattato finora, questa problematica ha delle solide basi biologiche.

Le donne si trovano quindi spesso a consultare numerosi specialisti senza ricevere una risposta adeguata ai propri problemi allungando i tempi per ottenere una diagnosi e di conseguenza un piano terapeutico mirato.

La presenza di un dolore cronico e invalidante senza che vengano date delle risposte e delle spiegazioni a riguardo, oltre che essere una situazione molto frustrante per la donna, può avere un forte impatto anche sulla qualità della sua vita e delle relazioni con il partner.

Nella vita di coppia, infatti, avere una donna che lamenta un dolore cronico genitale diventa una sfida anche per il partner in quanto questo disturbo può andare a limitare costantemente qualsiasi forma di intimità fino al completo evitamento sessuale e inoltre può provocare rabbia e aggressività da parte del partner nel momento in cui il medico, non conoscendo la patologia, la riduce a un dolore di tipo psicologico.

La grande omissione diagnostica della malattia, inoltre, determina costi crescenti in termini di denaro per le visite specialistiche da cui non si ottengono risposte, ma anche in termini di spreco tempo e perdita di serenità all'interno delle loro relazioni non solo di coppia, ma anche in termini di lavoro e in famiglia in quanto la donna soffre in continuazione e per questo riesce a dare meno attenzioni ai suoi cari ma, perde anche molti giorni di lavoro sia per il tempo che utilizza alla ricerca di risposte, sia perché, spesso, si trova limitata dal dolore a tal punto da non riuscire a stare seduta alla scrivania o a stare per periodi molto lunghi in piedi.

Considerando anche le limitazioni imposte loro dalla presenza di dolore che non gli permette di vivere serenamente la loro vita o di concentrarsi sulla loro carriera lavorativa, costrette a volte a lasciare addirittura il lavoro.

Per quanto riguarda invece gli aspetti psicosessuali, avere dolore in una zona tanto intima del corpo molto spesso porta la donna ad avere difficoltà nel parlarne per

vergogna o paura di essere giudicata, in questo caso anche dai medici. Per questo la donna spesso si sente sola e convinta di essere l'unica a soffrirne.

Una volta che la donna ottiene finalmente una diagnosi, bisogna tener comunque conto del fatto che non necessariamente il miglioramento dei sintomi le porta ad avere nuovamente una vita normale e non bisogna quindi dare per scontato che la donna, specialmente se ne ha sofferto per lunghi periodi, riprenda e recuperi la sua funzione sessuale. Per questa ragione è molto importante una gestione multidisciplinare della vulvodinia, coinvolgendo anche altri specialisti come, ad esempio, lo psicologo in modo da integrare un counseling sessuale e di supporto emotivo nella cura. Può infatti rivelarsi molto utile la psicoterapia, un counseling di coppia o una terapia sessuologica, specialmente nei casi più delicati come quelli di abuso o violenza.

10 IL RUOLO DELL'OSTETRICA NELLA CURA DELLA VULVODINIA

Il lavoro d'equipe nella gestione e nella cura della vulvodinia è di fondamentale importanza.

Queste donne nonostante abbiano già raccontato la loro storia al medico hanno bisogno di essere ascoltate, solitamente sono passate da diversi medici e professionisti che non gli hanno creduto. È importante quindi non leggere solo la cartella ma ascoltare la paziente, ciò serve a far capire che siamo realmente interessate a lei e al suo benessere.

Questo sentirsi ascoltate e a proprio agio crea un'alleanza terapeutica che è di fondamentale importanza al fine di una buona riuscita della terapia, facendo in modo che la paziente possa fidarsi del professionista e quindi aderisca alle sue indicazioni.

L'ostetrica non ha infatti solo il ruolo di eseguire la riabilitazione del pavimento pelvico o spiegare come seguire le indicazioni date dal medico, ma ha l'occasione di aiutare la donna in molti modi dando consigli utili e pratici per correggere anche gli stili di vita sbagliati che emergono in sede di anamnesi.

Quindi l'ostetrica farà un'anamnesi più approfondita dalla quale possono emergere informazioni in più che la donna non ha pensato di riferire al medico e che invece potrebbero rivelarsi utili per il suo percorso terapeutico.

L'ostetrica può dare alla donna importanti consigli riguardo alcune norme di tipo igienico-comportamentale, come l'utilizzo di indumenti comodi e che non vanno a gravare sull'area vulvare, come la limitazione di collant o i pantaloni troppo attillati, usare biancheria intima di cotone, preferibilmente non colorato in modo da garantire un'adeguata traspirazione, e, per la stessa ragione, spiegare alla donna che l'utilizzo del salvaslip è dannoso, specialmente per quanto riguarda le infezioni e l'irritazione della zona genitale.

Sempre nelle abitudini igieniche è opportuno indagare, specialmente se la donna riferisce di soffrire di candidosi o cistiti ricorrenti, come esegue l'igiene intima, banalmente è utile andare ad indagare anche solo come si siede sul bidet o se separa la zona anale da quella vaginale quando si lava o si pulisce, quanto spesso si lava (il troppo è anch'esso sconsigliato) ma anche che detergente usa ed eventualmente, se non già consigliato dal medico, consigliarne uno meno aggressivo.

Per quanto riguarda le attività quotidiane e il lavoro, va consigliato alla donna, specialmente se presenta un ipertono del pavimento pelvico, di evitare attività sportive che esercitano pressione diretta sulla vulva e quindi ad esempio l'uso prolungato della bicicletta, l'equitazione ma anche tutti gli sport che vanno a rinforzare il pavimento pelvico che nel loro caso è l'esatto opposto di quello che gli serve (ad esempio la danza classica, addominali…).

Sono poi da approfondire anche quelle che sono le abitudini minzionali e intestinali.

È infatti Importantissimo nell'anamnesi urologica correggere le cattive abitudini che hanno un impatto sulla muscolatura del pavimento pelvico o sulla salute in generale dell'apparato.

Va ricordato alla donna di svuotare la vescica quando si ha lo stimolo, all'incirca ogni 3 ore; evita le minzioni preventive.

Anche "spingere" e "stoppare" il flusso di urina è assolutamente da sconsigliare in quanto non fanno bene al pavimento pelvico e vanno inoltre a creare, nel caso dell'interruzione del flusso di urina, un residuo post minzionale maggiore e ad aumentare inoltre il rischio di cistiti [40].

Anche l'intestino gioca un ruolo fondamentale in questa patologia. La stitpsi correlata alla disfunzione del pavimento pelvico, nota come costipazione ostruttiva, è molto frequente nelle donne con vulvodinia. La disfunzione del pavimento pelvico rappresenta il 7% della stitichezza funzionale [41]. Per questo motivo vanno dati consigli anche riguardo al benessere intestinale e sulla defecazione come, ad esempio, l'evitare l'uso di lassativi, spiegando come essi vadano ad irritare l'intestino e che quindi vanno ad aggravare il quadro di infiammazione già presente e di preferire quindi, in caso di stipsi, l'idratazione, in quanto l'acqua va a regolarizzare l'intestino e quindi svolge, in parte, un effetto lassativo naturale. In ogni caso se il problema non si dovesse risolvere consigliare di tentare prima con lassativi naturali. Anche nella defecazione si può suggerire l'utilizzo dello sgabello sotto ai piedi per facilitarla.

Il ruolo dell'ostetrica è anche quello di chiarire dubbi in merito alla terapia prescritta dal medico e spiegare come assumere eventuali farmaci o eseguire determinate terapie. Molte pazienti, infatti, sono diffidenti nei confronti degli psicofarmaci usati per la vulvodinia e rischiano di abbandonare la terapia o interromperla e riprenderla più volte.

Anche spiegare la modalità di assunzione è importante. L'amitriptilina, ad esempio, può dare sonnolenza, e se si spiega alla donna di assumerlo prima di andare a dormire, spesso porta a limitare questo effetto collaterale.

Vanno poi spiegate alla donna le tempistiche, lo scopo e cosa aspettarsi dal percorso terapeutico al fine di migliorare la compliance della cura.

L'ostetrica svolge un ruolo fondamentale in tutta la riabilitazione delle disfunzioni del pavimento pelvico che abbiamo illustrato precedentemente. È l'ostetrica che istruisce la donna sull'utilizzo dei dilatatori, della TENS, che spiega come eseguire gi esercizi di rilassamento e gli automassaggi al fine di migliorare il benessere della donna e di alleviare il dolore della vulvodinia.

In conclusione, il lavoro sinergico con i vari membri dell'equipe è fondamentale nel sostegno e nella cura delle donne affette da dolore vulvare.

11 RICERCA

11.1 MATERIALI E METODI

Lo studio ha coinvolto un gruppo pazienti affette da vestibolodinia (VBD), variante più frequente di vulvodinia, afferenti all' ambulatorio di patologia vulvare dell'ospedale Vittore Buzzi di Milano, inserito nel contesto del Servizio di Patologia del Tratto Genitale Inferiore. La finalità è stata quella di analizzare le caratteristiche clinico-anamnestiche di un campione consecutivo di pazienti affette da VBD estrapolato dalle cartelle cliniche digitali. Obiettivo della ricerca è stato quello di confrontare più elementi della malattia per evidenziare alcune correlazioni prevalenti (cluster analisi) in gruppi specifici di vestibolodinia, con la finalità di acquisire uno strumento di profilazione e stratificazione utile a migliorare i percorsi di cura.

Il progetto di ricerca si è articolato in tre fasi sequenziali:

-Prima fase. La vulvodinia è una malattia complessa dove si susseguono e si intrecciano numerosi aspetti fisiopatologici che coinvolgono elementi infettivi, allergici, ormonali, muscolari, neuro infiammatori e psicossessuologici. Pertanto, al fine di comprendere al meglio il significato degli elementi da estrapolare dalle cartelle cliniche, ho frequentato attivamente l'ambulatorio di Patologia vulvare nel periodo tra giugno e settembre/2023 per acquisire le conoscenze essenziali all'inquadramento anamnestico e diagnostico della malattia.

-Seconda fase. Si è proceduto, successivamente, ad estrapolare dalle cartelle cliniche digitali dell'ambulatorio i dati clinico-anamnestici di un campione di 480 pazienti affette da vestibolodinia, ottenute in modo randomizzato tramite un criterio di casualità. I dati derivanti dalle cartelle cliniche digitali si sono riportati in un database costruito ad hoc per lo studio in oggetto.
Il database contenente ogni dato estrapolato dalle cartelle cliniche digitali è stato realizzato mediante il programma Excel di Microsoft Office (**Figura 3**).
Esso è composto da 17 colonne in cui vengono riportati i dati necessari all'analisi, alcuni dei quali sono codificati da numeri e altri, come l'età della paziente e la durata della malattia sono stati inseriti nella tabella senza necessità di servirsi di valori di riferimento astratti.

11.1.1 DATABASE

Figura 3: stralcio del database contenente i dati estrapolati dalle cartelle digitalizzate

N.	Diagnosi	Età	Comorbilità	Terapie	Mestr.	Contrac.	Contrac-mesi	N. Grav.	Parto	Vaginiti ricorrenti	IVU ricorrenti	Durata malattia-mesi	Sintomi basali			Ipertono	VeTH basale
													Dolore	Disp.	Swab		
1	1	33	4	1,3,11	1	2		1	1c	2	2	10	5-6	3	7	0	
2	1	25	4	3,10,	1	2	108	1		1	2	6	5-6	2	8	2+	0
3	1	31	1	10	1	2	24	0		2	2	108	6-7	3	7	3+	2
4	1	20	4	2,12,13	1	2	84	0		2	2	3	0	3	10(L6)	1-2+	2
5	1	47	ansia, 4	10	1	1				1	2		5-6	3	10	2-3+	0
6	1	56	4	12	mp	1				2	2		0	0	0	0	3
7	1	43	4	2,10,	1	1		2	2c	2	2		0	3	7	1+	0
8	1	52	depressione,2	3,10,	1	myrena,2	6;7	2	2a	2	2	24	7-8	3	10	2+	0
9	1	59	4	1,3,11,12	mp	1		1	1a	2	2	72	6-7	3	10	0	5
10	1	35	4	3	1	2	12	0		1	1	120	4-5	1;2	2	0	
11	1	71	2	3,6	mp	2	60	3	3a	2	2	24	7-8	2;3	7	0	6
12	1	28	3	1,3,11	1	2	36	0		1	2	48	5-6	2	4	1+	
13	1	46	4	11,14	1	2	36	0		2	2	144	6-7	2	10	1+	0
14	1	20	3	7	1	1		0		2	2	48	7-8	3	10	nv	0
15	1	50	4	2,11	3	1		2	1a1c	2	2	36	5-6	3	10	2-3+	2
16	1	36	4	2,11	1	2		0		2	2	120	0	1	4	0	2
17	1	51	4	6	3	1		2	2a	2	1	4	5-6	1	4	1+	8
18	1	23	3	2,3,12,14	1	2	48	0		2	2	72	4-5	3	10	2+	3
19	1	26	4	2,11	1	2	60	0		2	2	24	5-6	0	4	0	0

Nella colonna corrispondente alle comorbidità sono state raccolte quattro diversi categorie:

1. Endometriosi
2. Sindrome della vescica dolorosa
3. Colon irritabile
4. Nessuna

Si è inserito nel database la terapia prescritta ad ogni singola paziente alla prima visita con il ginecologo. Da tutte le possibili terapie indicate abbiamo estrapolato 14 diverse categorie:

1. Laroxyl
2. Diazepam vaginale
3. Integratori
4. Laroxyl + Diazepam + Integratori
5. Diazepam + Integratori
6. Laroxyl + ormoni topici
7. Nessuna terapia
8. altri farmaci
9. altri farmaci + integratori
10. Laroxyl + Ansiolin + Tens + Riabilitazione
11. Tens + Riabilitazione
12. ormoni topici
13. laser frazionato
14. elettroporazione

Si è analizzata la storia ostetrica e ginecologica delle pazienti per quanto riguarda la caratteristica delle mestruazioni se riferite regolari (1), irregolari (della durata inferiore ai 25 giorni (2)o superiore ai 35 giorni (3)), ma anche se assenti come nel caso dello stato di amenorrea dovuto alla menopausa (mp), all'allattamento o all'assenza di menarca.

Inoltre, si è riportato l'eventuale utilizzo di contraccettivi nell'arco della vita della paziente e per quanto tempo essi sono stati utilizzati dalla stessa, in particolare l'utilizzo di contraccettivi ormonali combinati estroprogestinici (2), progestinici (3), il ring vaginale (4) e il Patch (5), dove il numero 1 corrispondeva invece alla non assunzione.

Per la storia ostetrica sono state inserite il numero di gravidanze e la modalità del parto codificata dalle lettere a. (parto eutocico), b. (parto distocico) e c. (taglio cesareo).

Infine, le ultime tre colonne dedicate prettamente all'anamnesi riportano l'eventuale affezione da vaginiti e da infezioni vescico-urinarie nella storia della donna, nonché la durata dei disturbi della malattia. Dove il numero uno corrisponde alla presenza di infezioni e il numero due all'assenza delle stesse.

Per quanto riguarda l'ultima sezione del database, essa è stata dedicata alla parte clinico-sintomatologia, ossia i disturbi lamentati dalla paziente unitamente a specifici reperti obiettivi.

Per quanto riguarda gli aspetti sintomatologici, si sono valutati il dolore e lo swab test, valutati tramite una scala analogica visiva (VAS) da 0-10, dove 10 è considerato il massimo dolore che una persona possa immaginare di provare. Mentre la dispareunia è stata quantificata tramite lo score di Marinoff da 0 a 3, dove 0 è l'assenza di dolore, 1 corrispondente alla presenza di dolore che però non riduce la frequenza dei rapporti, 2 dove il dolore influisce e ne riduce la frequenza e 3 dove il dolore rende il rapporto sessuale impossibile.

Gli elementi obiettivi riportati sono stati l'ipertono della muscolatura pelvica e lo stato del trofismo della mucosa vestibolare valutato tramite il Vestibular Trophic Health. Rapporto.

L'ipertono muscolare è stato quantificato tramite la palpazione dei fasci del muscolo pubococcigeo con una valutazione tramite score crescente da 0 a 3 ,dove lo zero

corrisponde al riscontro alla visita di normotono, il numero 1 all'ipertono lieve, il 2 al moderato e il 3 al grado severo.

L'ultima colonna corrispondente alla valutazione del trofismo della mucosa vestibolare (VeTH) è stata compilata usando i valori precedentemente illustrati nel paragrafo "ispezione" della sezione dedicata alla Diagnosi.

-Terza fase. Una volta inseriti tutti gli elementi nel database si è proceduto all'analisi statistica eseguita tramite il software Medcalc-ver 20.110.
In una prima valutazione, si è correlato il dolore vulvo-vestibolare identificato quale elemento cardine della malattia, con l'età, la durata di malattia, le pregresse infezioni, l'ipertono muscolare, la dispareunia e lo swab test. Sono stati usati il test del Chi quadrato e l'analisi della varianza fattoriale (ANOVA).
Si sono selezionati tali variabili perché omogeneamente distribuiti su tutto il campione.
Successivamente, si è proceduto alla cluster-analisi per individuare gruppi omogenei di ricorrenza di alcuni elementi, finalizzati a costruire percorsi terapeutici personalizzati.
La cluster analysis (in italiano "analisi dei gruppi") è un metodo statistico per la classificazione delle unità in gruppi omogenei.
Si tratta di una procedura tipicamente esplorativa: essa consiste nella ricerca delle osservazioni attribuite a diverse variabili, di gruppi di unità tra loro simili, ipotizzando che tali gruppi omogenei esistano effettivamente nel database.
Obiettivo della cluster analysis è quindi quello di suddividere l'insieme di dati in gruppi "naturali", che siano coesi internamente (le unità assegnate ad un medesimo gruppo devono essere tra loro simili) e separati esternamente (i gruppi devono essere il più possibile distinti), consentendo sia una più moderata descrizione che una più semplice interpretazione dei risultati ottenuti.
Il cluster è un raggruppamento di elementi che formano un insieme integrato con un certo livello di correlazione, sono presenti in alcune pazienti, in altre meno rilevanti e con una preponderanza variabile. Questo perché in alcune donne tendono ad essere più rilevanti determinati aspetti e in altre donne invece altri e questo tende a rendere in qualche modo diversa la stessa malattia.
Le variabili scelte per confrontare gli elementi clinico anamnestici e costruire la cluster-analisi sono stati:
-La durata di malattia

-La Contraccezione

-Le infezioni ripetute vulvo-vaginali ed urinarie

-I sintomi: dolore, dispareunia e swab test

-Gli elementi obiettivi: ipertono muscolare e VeTH

Si è scelta la durata di malattia per valutarne un eventuale ìndice di gravità, i parametri contraccezione ed infezioni come possibili elementi trigger ed i sintomi in relazione all'intensità della vestibolodinia. Infine, l'obiettività come l'ipertono e VeTH espressione della componente muscolare e trofica della malattia.

11.2 RISULTATI

Lo studio ha considerato retrospettivamente i principali elementi clinico-anamnestici in un campione di 480 pazienti affette da VBD.

È stata calcolata la correlazione tra il dolore ed i vari parametri, verificandone la significatività del confronto statistico con la gravità del dolore, suddivisa in lieve con VAS ≤4, moderata tra 5 e 6 e grave ≥7. Il dolore non ha evidenziato una correlazione statisticamente significativa con l'età delle pazienti (media 37,3 anni), con la durata di malattia (media 32,3 mesi), con l'ipertono della muscolatura pelvica che era presente in una forma moderata e severa in 266 pazienti (55.6%).

I restanti parametri esaminati, ossia un'anamnesi positiva di infezioni vulvo-vaginali, infezioni urinarie (IVU), entità della dispareunia, ipersensibilità allo swab test e score crescente del VeTh hanno evidenziato una correlazione statisticamente significativa in relazione alla gravità del dolore (vedi Tabella.3).

Tabella 3: Correlazione tra il dolore ed i vari parametri considerati

Gravità Dolore*	Lieve	Moderato	Severo	P-value
Età	35,8	37,0	39,3	NS
Durata di malattia	29,2	30,6	37,3	NS
Dispareunia	1,9	2,4	2,5	<0.001
Swab test	5,7	7,4	8,2	<0.001
IVU°	5	38	27	<0.001
Vulvovaginiti°	5	48	35	<0.001
VeTH	3,1	5,4	8,3	<0.001
Ipertono muscolare°				
-Assente	18	19	45	
-Lieve	10	32	28	NS
-Medio	14	67	67	
-Grave	5	38	45	

* Lieve=VAS 1-4; Moderato=VAS 5-6; Severo=VAS 7-9; °= N. pazienti

Una prima valutazione di correlazione statistica ha, pertanto, individuato due grossi cluster di raggruppamento in relazione alle variabili esaminate, almeno per quanto riguarda la gravità del dolore:

-I gruppo: età, durata di malattia, ipertono muscolatura pelvica

-II gruppo: vaginiti ed IVU ricorrenti, swab test, dispareunia e VeTH

Successivamente, si è proceduto ad eseguire una correlazione tra gli aspetti anamnestici (vulvovaginiti, IVU e contraccezione ormonale) e le variabili clinico-sintomatologiche (dolore, dispareunia, ipertono muscolatura pelvica e VeTh) calcolate tramite il Pearson correlation coefficient ed espresse attraverso una rappresentazione grafica di clusterizzazione a variabili multiple. Analizzando solo il gruppo di pazienti con anamnesi di vulvovaginiti ricorrenti ed IVU ripetute, si è evidenziata una rilevante correlazione con il dolore e la dispareunia, mentre un legame meno consistente con l'ipertono muscolare ed il VeTH (Fig.1-2).

Invece, nel gruppo con assunzione di contraccettivi estro-progestinici, è emersa una correlazione significativa con il dolore, la dispareunia e con il VeTh; mentre l'ipertono muscolare si è dimostrato meno correlato (Fig.3). La dispareunia ha evidenziato un legame statisticamente significativo con l'entità dell'ipertono del pavimento pelvico (Fig.4).

Figura 1: correlazione delle variabili dispareunia, dolore, VeTH ed ipertono muscolare nel gruppo di pazienti con anamnesi di vaginiti ricorrenti

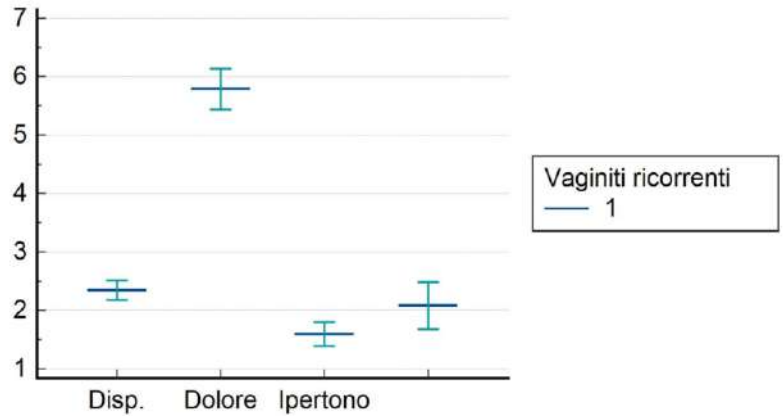


Figura 2: correlazione delle variabili dispareunia, dolore, VeTH ed ipertono muscolare nel gruppo di pazienti con anamnesi di IVU ricorrenti

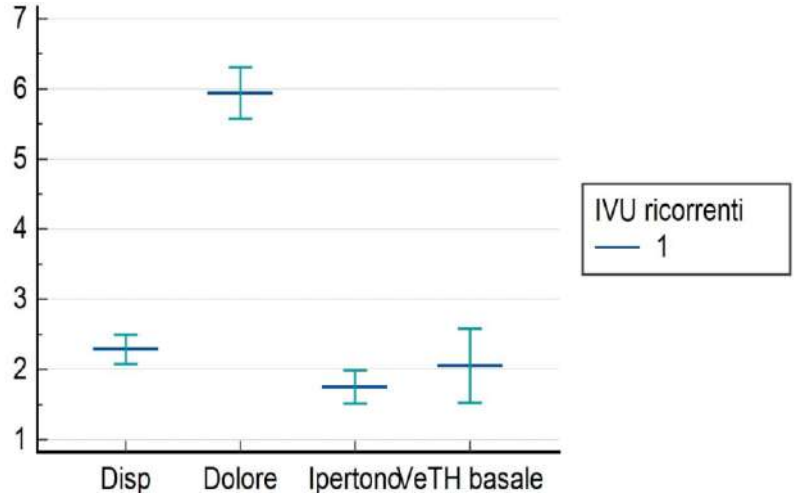


Figura 3: correlazione delle variabili dispareunia, dolore, VeTH ed ipertono muscolare nel gruppo di pazienti che hanno assunto una contraccezione ormonale

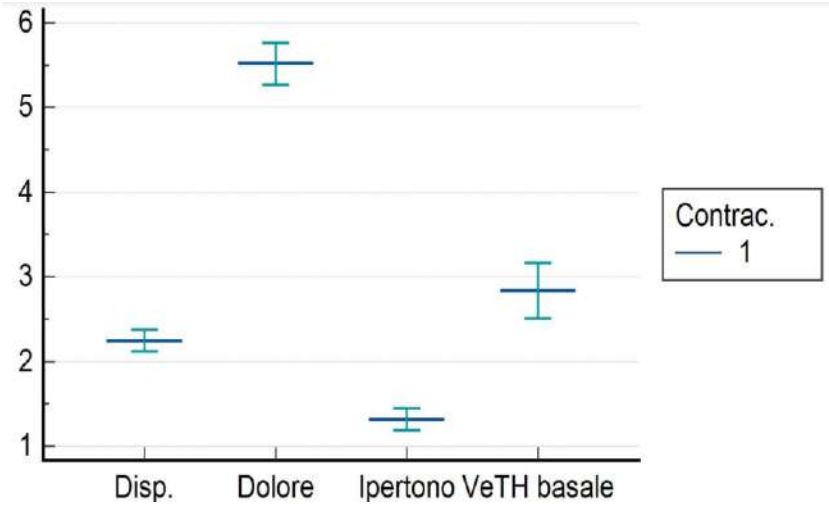
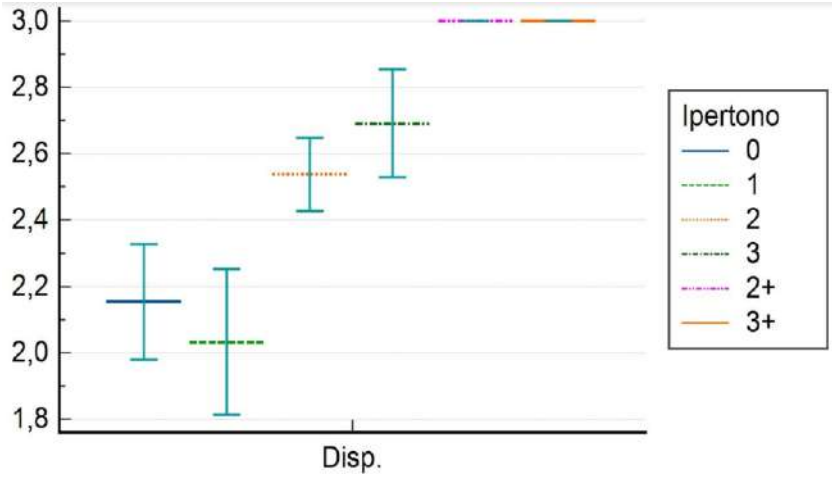


Figura 4: correlazione tra dispareunia e tono muscolare del pavimento pelvico



In sintesi, l'analisi globale e progressiva delle variabili esaminate, ha portato ad individuare i seguenti cluster di malattia:

1. L'età e la durata di malattia non sono elementi caratterizzanti un profilo specifico di pazienti con VBD, mentre i sintomi (dolore, dispareunia), l'ipersensibilità allo swab test e lo stato del trofismo vestibolare (VeTH) appaiono statisticamente connessi.
2. Il dolore vulvare e la dispareunia sono elementi sintomatologici strettamente correlati
3. L'assunzione di contraccettivi ormonali evidenzia un rilevante legame con dolore, dispareunia e score crescente del VeTH, identificando un possibile "cluster ormonale"
4. Un'anamnesi di infezioni vulvo-vaginali ricorrenti ed IVU ripetute si correla con il dolore e la dispareunia, identificando un possibile "cluster infettivo"
5. La dispareunia appare strettamente correlata alla severità dell'ipertono della muscolatura pelvica

11.3 DISCUSSIONE

Il dolore vulvare è una condizione molto comune, sovente descritta come bruciore, irritazione, sensazione di "calore" o "puntura di spillo" che può interessare la donna in qualsiasi fase della vita. Spesso si associa dolore alla penetrazione nel rapporto sessuale (dispareunia introitale) che può anche essere l'unico elemento sintomatologico.
La classificazione terminologica del dolore vulvare persistente è stata recentemente rivista differenziando il concetto di percezione dolorosa vulvare conseguente ad una causa clinicamente identificabile, dalla presenza di una condizione di vulvodinia dove il dolore della durata di almeno 3 mesi, non presenta elementi clinici evidenziabili ma nella quale sono presenti fattori potenzialmente associati [43].
La vulvodinia viene classificata in relazione a due aspetti fondamentali: la sede e le caratteristiche dei disturbi. Si definisce una forma localizzata dove i sintomi sono presenti in una zona circoscritta della regione vulvare. Nella maggior parte delle pazienti (80% circa) il vestibolo vaginale è la sede dove sono localizzati i disturbi, definendo la condizione vestibolodinia (VBD) [43].
I fattori associati alla vulvodinia sono suggestivi di un'anomalia sensoriale legata alla provocazione del dolore, tipica delle sindromi da dolore neuropatico [44].
La maggior parte delle evidenze clinico sperimentali si riferiscono alla VBD, dove l'allodinia e l'iperalgesia sono gli elementi neurofisiopatologici che giustificano la sintomatologia. L'iperalgesia è la risposta amplificata a uno stimolo doloroso in sé normale, mentre l'allodinia è il viraggio della percezione dello stimolo da tattile a doloroso urente. Il correlato clinico dell'iperalgesia ed allodinia è rappresentato dall'anomala percezione dolorifica alla provocazione, ossia toccamento, sfregamento o dolore alla penetrazione nel rapporto sessuale [45].
Il dolore vulvo-vestibolare è quasi costantemente associato ad una condizione di ipercontrattilità della muscolatura del pavimento pelvico (ipertono). Questo prolungato pattern di alterazione muscolare induce una ridotta vascolarizzazione tissutale con lo sviluppo di trigger points miofasciali ed un'accentuazione del dolore a ridosso dell'introito vaginale, particolarmente importante nel mantenimento della dispareunia medio-introitale [46].
La disfunzione neuropatica vestibolare e l'ipertonicità muscolare possono considerarsi una conseguenza multifattoriale di una neuroplasticità negativa del sistema nervoso periferico e centrale, comune denominatore di tutte le pazienti con VBD con rilevanza e gravità differenti in ogni singolo caso.

L'obiettivo del nostro studio è stato quello quelle di analizzare gli elementi del dolore vulvare, per consentire di raggruppare ("clusterizzare") le pazienti sulla base dei principali processi fisiopatologici e delle caratteristiche cliniche della malattia, tutto ciò in prospettiva di migliorare l'efficacia terapeutica basata su una solida lettura fisiopatologica dello scenario clinico.

Un primo elemento derivante dall'analisi del nostro campione ha reso evidente come l'età delle pazienti e la durata della malattia non correlano in modo statisticamente significativo con le caratteristiche clinico anamnestiche della malattia. Ciò conferma alcuni dati di letteratura, dove l'età d'insorgenza della malattia non è elemento specifico di caratterizzazione della vulvodinia [47]. Ogni fascia di età può essere interessata dal problema, seppure con alcune peculiarità legate alle fasi di vita della donna, legate primariamente all'assetto ormonale del vestibolo vaginale in primis e del tratto genitourinario inferiore in generale.

Molteplici meccanismi fisiopatologici possono avere un ruolo nello sviluppo e nella persistenza della VBD e vari aspetti possono contribuire in tempi differenti nel decorso della malattia. Ciononostante, una volta consolidato il problema si assiste ad una stabilizzazione dei disturbi che rende poco influente la durata della malattia nei confronti della gravità dei sintomi.

Non esiste consensus unanime riguardo un algoritmo terapeutico della vulvodinia, e le linee di indirizzo esistenti sono principalmente basate su opinione di esperti, case report ed un numero limitato di studi clinici randomizzati e controllati con placebo (RCT), riguardanti esclusivamente la VBD, in assenza protocolli standardizzati od outcomes uniformi.

L'analisi dei dati del nostro studio suggeriscono alcuni interessanti elementi importanti per costruire i "cluster" fisiopatologici utili ad indirizzare il percorso di cura.

L'assunzione di contraccettivi ormonali evidenzia un rilevante legame con dolore, dispareunia e score crescente del VeTH, identificando un possibile "cluster ormonale".

Il vestibolo vaginale presenta due importanti peculiarità: la ricchezza di terminazioni nervose sensitive e l'elevata concentrazione di recettori ormonali estrogenici ed androgenici. Nelle pazienti con VBD si è dimostrato un assottigliamento della mucosa vestibolare correlato alla gravità dei sintomi, con un profilo similare alle donne in post-menopausa [23], come pure si è evidenziata un'alterazione genetica nella costituzione dei recettori androgenici in donne affette dalla malattia [48].

Come precedentemente trattato, si è vista infatti la possibile influenza dell'assunzione di contraccettivi ormonali all'alterazione del trofismo vestibolare a causa della riduzione data dagli stessi del livello di ormoni circolanti ed in particolare di estradiolo e di testosterone [17]. Una riduzione degli ormoni circolanti influisce in maniera diretta con il trofismo vestibolare contribuendo a un assottigliamento e a una secchezza della mucosa che possono quindi concorrere all'aumentata sensibilità della zona vestibolare e quindi conseguentemente di una maggiore percezione di dolore da parte della donna.

Dall'analisi statistica dei dati raccolti si è quindi confermato che le risposte sessuali, così come il dolore genitale, sono modulate, oltre che dalle vie neurali, dai livelli circolanti di ormoni gonadici; quindi, bassi livelli di estrogeni potrebbero portare a vulvodinia e dispareunia [17].

L'alterato trofismo potrebbe essere accentuato dall'uso di contraccettivi a basso tenore estrogenico e con progestinici anti-androgenici, esponendo ad una maggiore superficialità delle terminazioni nervose, con una predisposizione alla vulnerabilità a stimoli infettivi, traumatici od allergici. La correlazione tra dolore/dispareunia e score crescente del VeTH è importante elemento che dimostra l'alterazione morfologico-funzionale della VBD.

Ad una donna che soffre di vulvodinia e che riferisce di assumere contraccettivi ormonali, specialmente quelli contenenti progestinici sintetici che agiscono come antagonisti del testosterone sul recettore degli androgeni(spesso prescritta alle ragazze con policistosi ovarica, caratterizzata appunto da iperandrogenismo), va consigliata la sospensione o, laddove non fosse possibile, una sostituzione con una pillola che vada a interferire il meno possibile con il trofismo vestibolare nel caso si rilevasse alterato.

Laddove però la sospensione o la sostituzione della pillola non fosse possibile per la presenza di altre patologie, in base al grado dell'alterazione del trofismo vestibolare, si può andare ad agire con l'applicazione di ormoni topici direttamente sul vestibolo e quindi con l'utilizzo topico di estrogeni; se invece il vestibolo presenta alterazioni più gravi, si propenderà per l'utilizzo associato anche di altri ormoni come ad esempio il testosterone.

Un ulteriore evidenza derivante dal nostro studio è la correlazione tra i sintomi e le infezioni ricorrenti del tratto genito urinario inferiore, identificando un "cluster infettivo".

Da uno studio condotto da B.L. Harlow nel 2017 sulla correlazione tra le infezioni ricorrenti da lieviti e la vulvodinia è emerso che esse portano allo sviluppo di sintomi di dolore vulvare e che la vulvodinia stessa aumenterebbe la loro frequenza a causa dei cambiamenti immunologici e del microbiota che potrebbero essersi verificati in conseguenza al suo sviluppo [19]. L'affezione ricorrente da tali infezioni può comportare infatti una compromissione della funzione della barriera mucosale andando a perturbare l'equilibrio del microbiota vaginale della donna e di conseguenza infiammazione. L'alterazione che il microbiota vaginale subisce in seguito alle ripetute infezioni, ma anche in seguito all'assunzione di antibiotici a largo spettro per la cura delle IVU ripetute, va a causare una maggior sensibilità della zona al dolore e quindi anche dispareunia come si è osservato nella ricerca dei cluster.

Si è osservato, in particolare, che queste pazienti presentano una ridotta capacità di tenere sotto controllo l'azione della Candida albicans, dovuta a un polimorfismo nel gene che codifica la mannose-binding lectine (MBL), una proteina antimicrobica prodotta dal sistema immunitario [49]. Il legame tra infezione candidosica e VBD ha solide basi sperimentali, che impongono in questo cluster di pazienti un'adeguata profilassi antimicotica, unitamente a corretti stili di vita alimentare e comportamentale.
E' stata ampiamente dimostrata l'associazione tra vulvodinia e IVU ricorrenti. L'indagine epidemiologica sul dolore vulvare VuNet [47] ha evidenziato una storia anamnestica di infezioni urinarie nel 37.4 %, cistiti ricorrenti nel 19.5 % e post coitali nel 17.9 %, tutti elementi rilevanti per la coesistenza di disturbi vescicali, tipici della sindrome della vescica dolorosa, importante comorbilità della VBD.
Per evitare quindi la ricorrenza di tali infezioni si potrebbe pensare quindi di andare a rafforzare il microbiota vaginale, attraverso l'utilizzo di probiotici con specifici ceppi lattobacillari.

Infine, i nostri dati hanno evidenziato una stretta correlazione tra dispareunia ed ipertono della muscolatura pelvica. Nelle pazienti con vestibolodinia sovente si evidenzia una situazione di ipercontrattilità della muscolatura del pavimento pelvico. Non è ancora chiaro se l'alterazione muscolare sia primitiva o più verosimilmente secondaria alla disfunzione neuropatica vestibolare. Ciononostante, la disfunzione muscolare è determinante nella dispareunia nelle donne con VBD.

La correlazione che è emersa con l'ipertono può essere dovuta alla contrazione del pavimento pelvico causata dalla presenza del dolore che però va a sua volta a rendere il rapporto ancora più difficoltoso. La donna che soffre di dispareunia ha spesso paura del rapporto sessuale perché lo associa a qualcosa di doloroso, per questa ragione tende a contrarre il pavimento pelvico e a far fatica a rilassarsi durante il tentativo di avere un rapporto. Il pavimento pelvico contratto, oltre a non favorire la penetrazione, può esso stesso provocare dolore alla donna e quindi è per questa ragione connesso strettamente alla dispareunia.

La VBD può essere considerata la sommatoria e possibile sovrapposizione di differenti fattori innescanti che differiscono per "peso" e "predominanza" in ogni singola paziente, creando dei veri e propri "cluster" profilanti differenti quadri di VBD.

Il nostro studio ha posto in evidenza alcuni elementi importanti per meglio comprendere gli aspetti fisiopatologici della vulvodinia. Ciononostante, presenta alcuni limiti.
Sebbene il campione esaminato sia stato ampio, questo ha considerato solo pazienti affette da VBD, per altro variante in assoluto più frequente di malattia.
Inoltre, si è considerato uno specifico lasso di tempo dal quale estrapolare le cartelle digitali, che potrebbe non essere indicativo in modo assoluto delle caratteristiche generali della malattia.
In merito all'analisi dei cluster ci potrebbero essere altri raggruppamenti possibili da individuare analizzando altre possibili correlazioni come, ad esempio, quella con le comorbidità oppure in relazione agli esiti del parto. Tali elementi non sono stati presi in considerazione perché' troppo eterogenei riguardo le comorbilità, e poco presenti per quello che riguarda la presenza di eventi ostetrici (parti eutocici, distocici e tagli cesarei).

Essendo la vulvodinia una sovrapposizione di diversi fattori che la predispongono, e, per questa ragione, non esiste una terapia che possa essere comune a tutte le donne che ne soffrono, un'analisi del possibile cluster a cui la singola donna appartiene può rivelarsi un utile mezzo per indirizzare la paziente a un percorso terapeutico mirato.
In conclusione, un possibile approccio al percorso terapeutico adatto alla paziente può essere fatto attraverso l'analisi dei dati anamnestici e clinici della stessa individuandone il cluster di appartenenza.

12 BIBLIOGRAFIA

1. Faye RB, Piraccini E. Vulvodinia. 2023 luglio 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Gen.
2. Chabbert, C. Anatomia e fisiologia del vestibolo. *EMC - Otorinolaringoiatria*, 2016
3. Graziottin, A., Murina, F., Graziottin, A., & Murina, F. (2011). Vulvodinia: che cosa la provoca. Fisiopatologia del dolore vulvare. *Vulvodinia: Strategie di diagnosi e cura*.
4. Harlow B.L., Stewart E.G. Una valutazione basata sulla popolazione del dolore vulvare cronico inspiegabile: abbiamo sottovalutato la prevalenza della vulvodinia? *J. Am. Med. Women's Assoc.* 2003.
5. Harlow B.L., Kunitz C.G., Nguyen R.H., Rydell S.A., Turner R.M., MacLehose R.F. Prevalenza dei sintomi coerenti con una diagnosi di vulvodinia: stime basate sulla popolazione da 2 regioni geografiche. *Am. J. Obstet. Gineco.* 2014.
6. Gómez I., Coronado P.J., Martín C.M., Alonso R., Guisasola-Campa F.J. Studio sulla prevalenza e sui fattori associati alla vulvodinia in Spagna. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019.
7. Reed BD, Harlow SD, Sen A, et al.. Prevalenza e caratteristiche demografiche della vulvodinia in un campione basato sulla popolazione. *Am J Obstet Gynecol* 2012.
8. Vasileva P, Strashilov SA, Yordanov AD. Eziologia, diagnosi e gestione clinica della vulvodinia. Prz Menopauzalny. marzo 2020.
9. Graziottin, Alessandra, and Audrey Serafini. "Vulvodinia: semeiotica differenziale del dolore coitale con focus su dispareunia e vaginismo." (2010).
10. Trattato pratico Thomas T. *sulle malattie delle donne.* Henry C Lea's Son & Co; Filadelfia, PA, USA: 1880.
11. Lundqvist E. N., Hofer P. A., Olofsson J. I., Sjöberg I. (1997). La vestibolite vulvare è una condizione infiammatoria? Un confronto dei risultati istologici in donne affette e sane. *Acta Derm. Venereolo.*
12. Tommola P., Butzow R., Unkila-Kallio L., Paavonen J., Meri S. (2015). Attivazione del tessuto linfoide associato al vestibolo nella vulvodinia provocata localizzata. *Am. J. Obstet. Gynecol.*
13. Liao Z., Chakrabarty A., Mu Y., Bhattacherjee A., Goestch M., Leclair C. M., et al.. (2017). Un sistema infiammatorio locale renina-angiotensina guida la germinazione dell'assone sensoriale nella vestibolodinia provocata. *J. Dolore* .

14. Zanotta N., Campisciano G., Scrimin F., Blendi U., Marcuzzi A., Vincenti E., et al.. (2018). Profili citochinici di donne con vulvodinia: identificazione di un pannello di bersagli molecolari pro-infiammatori. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*

(14.2 Barry CM, Matusica D, Haberberger RV. Prove emergenti del contributo dei macrofagi all'iperinnervazione e alla sensibilizzazione dei nocicettori nella vulvodinia. Mol Neurosci Anteriore. 2019 agosto 6)

15. James C. Watson, MD; Mayo Clinc College of Medicine and Science, “dolore neuropatico”, mar 2022
16. Schlaeger JM, Glayzer JE, Villegas-Downs M, Li H, Glayzer EJ, He Y, Takayama M, Yajima H, Takakura N, Kobak WH, McFarlin BL. Valutazione e trattamento della vulvodinia: stato della scienza. J Ostetricia Salute delle donne. gennaio 2023;
17. Torres-Cueco, R.; Nohales-Alfonso, F. Vulvodinia: è tempo di accettare una nuova comprensione da una prospettiva neurobiologica. *Int. J. Environ. Res. Sanità pubblica* 2021
18. van Reijn-Baggen DA, Han-Geurts IJM, Voorham-van der Zalm PJ, Pelger RCM, Hagenaars-van Miert CHAC, Laan ETM. Terapia fisica del pavimento pelvico per l'ipertonicità del pavimento pelvico: una revisione sistematica dell'efficacia del trattamento. Sex Med Rev. 2022 aprile.
19. Harlow BL, Caron RE, Parker SE, Chatterjea D, Fox MP, Nguyen RHN. Infezioni ricorrenti da lieviti e vulvodinia: possiamo credere alle associazioni basate su dati auto-riportati? J Salute delle donne (Lariceto). Ottobre 2017.
20. Khandker M, Brady SS, Stewart EG, Harlow BL. Lo stress cronico durante l'infanzia è associato alla vulvodinia ad esordio nell'età adulta? J Salute delle donne (Lariceto). Agosto 2014.
21. Hill DA, Taylor CA. Dispareunia nelle donne. Sono Fam Physician. 2021 maggio 15.
22. Murina F, Torraca M, Graziottin A, Nappi RE, Villa P, Cetin I. Validazione di uno strumento clinico per il trofismo vestibolare nelle donne in postmenopausa. Climaterico. aprile 2023.
23. Murina F, Barbieri S, Lubrano C, Cetin I. Spessore della mucosa vestibolare misurato mediante ultrasuoni in pazienti affetti da vestibolodinia: uno studio caso-controllo. 2021 aprile.

24. Schlaeger JM, Glayzer JE, Villegas-Downs M, Li H, Glayzer EJ, He Y, Takayama M, Yajima H, Takakura N, Kobak WH, McFarlin BL. Valutazione e trattamento della vulvodinia: stato della scienza. J Ostetricia Salute delle donne. gennaio 2023.
25. Sadownik LA. Eziologia, diagnosi e gestione clinica della vulvodinia. Int J Salute delle donne. 2014 Maggio 2.
26. Tracey A. Terapia fisica del pavimento pelvico e il suo merito nel trattamento del dolore urogenitale femminile. Curr Pain Mal di testa Rep. 2022 Ottobre.
27. Bordoni B, Sugumar K, Varacallo M. Dolore miofasciale. 2023 agosto 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Gen–..
28. Murina F, Felice R, Di Francesco S, Oneda S. Diazepam vaginale più stimolazione nervosa elettrica transcutanea per trattare la vestibolodinia: uno studio controllato randomizzato. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Sep.
29. Carey ET, Geller EJ, Rapkin A, Farb D, Taglio H, Akaninwor J, Stirling C, Bortsov A, McNulty S, Merrill P, Zakroysky P, DeLaRosa J, Luo S, Nackley AG. Razionale e disegno di uno studio clinico randomizzato multicentrico sulla vestibolodinia: comprensione della fisiopatologia e determinazione dei trattamenti appropriati (vestibolodinia: UPDATe). Ann Med. 2022 dicembre.
30. EL Langlais, J Lefebvre, S Maheux-Lacroix, *et al.,* Trattamento della vestibolodinia secondaria con crema di estrogeni coniugata: uno studio pilota, in doppio cieco, randomizzato controllato con placebo, J Obstet Gynaecol Can, 39 (2017), pp. 453-458
31. Petersen CD, Lundvall L, Kristensen E, Giraldi A. Vulvodinia. Definizione, diagnosi e trattamento. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008.
32. Brown CS, Bachmann GA, Wan J, Foster DC; Gabapentin (GABA) Gruppo di studio. Gabapentin per il trattamento della vulvodinia: uno studio controllato randomizzato. Obstet Gynecol. Giugno 2018.
33. Murina F, Recalcati D, Di Francesco S, Cetin I. Efficacia di due protocolli di stimolazione nervosa elettrica transcutanea (TENS) nelle donne con vestibolodinia provocata: uno studio controllato randomizzato. Med Sci (Basilea). 2023 agosto 2;
34. Batista Napotnik T, Polajžer T, Miklavčič D. Morte cellulare dovuta all'elettroporazione - Una recensione. Bioelettrochimica. 2021 Ottobre.

35. Ghaderi F, Bastani P, Hajebrahimi S, Jafarabadi MA, Berghmans B. Riabilitazione del pavimento pelvico nel trattamento delle donne con dispareunia: uno studio clinico controllato randomizzato. Int Urogynecol J. 2019 novembre.
36. Murina F, Bernorio R, Palmiotto R. L'uso di amielle vaginali trainer come adiuvante nel trattamento della vestibolodinia: uno studio osservazionale multicentrico. Medscape J Med. 2008 gennaio 30.
37. Starzec-Proserpio M, Grigol Bardin M, Fradette J, Tu LM, Bérubè-Lauzière Y, Paré J, Carroll MS, Morin M. Terapia laser ad alta intensità (HILT) come trattamento emergente per la vulvodinia e disturbi del dolore muscoloscheletrico cronico: una revisione sistematica dell'efficacia del trattamento. J Clin Med. 2022 27 giu.
38. Wańczyk-Baszak J, Woźniak S, Milejski B, Paszkowski T. Sindrome genitourinaria del trattamento della menopausa con laser e radiofrequenza a temperatura controllata. Prz Menopauzalny. Dicembre 2018.
39. Ghanavatian S, Leslie SW, Derian A. Pudendal Nerve Block. 2023 Maggio 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Gen.
40. Chesnel C, Charlanes A, Tan E, Turmel N, Breton FL, Ismael SS, Hentzen C, Amarenco G. Influenza dell'esercizio di interruzione del flusso di urina sulla minzione. Int J Urol. 2019 novembre.
41. Banihashem S, Chalakinia N, Eslami P, Mahdavi Roshan M, Kheradmand A, Abdi S, Motazedian S, Nasserinejad M, Zali MR. Impatto della terapia di biofeedback per la stitichezza correlata al pavimento pelvico per migliorare la funzione sessuale. Gastroenterol Hepatol letto panca. Inverno 2020.
42. Hesselink, JM Keppel, Tineke de Boer, and Renger F. Witkamp. "Palmitoiletanolamide: un agente antiinfiammatorio di origine naturale." Ricevuto il 3 aprile 2013; Rivisto il 9 giugno 2013; Accettato il 10 giugno 2013, Redattore accademico: Juan Carlos Kaski
43. Bornstein J, Goldstein AT, Stockdale CK, Bergeron S, Pukall C, Zolnoun D, Coady D.2015 ISSVD, ISSWSH, and IPPS Consensus Terminology and Classification of Persistent Vulvar Pain and Vulvodynia . J Sex Med. 2016.
44. Pukall CF, Goldstein AT, Bergeron S, Foster D, Stein A, Kellogg-Spadt S, Bachmann G. Vulvodynia: Definition, prevalence, impact, and pathophysiological factors. J Sex Med 2016 Mar 1.

45. Wesselmann U, Bonham A, Foster D. Vulvodynia: Current state of the biological science. Pain 2014 Sep.
46. Morin M, Binik YM, Bourbonnais D, Khalifé S, Ouellet S, Bergeron S. Heightened pelvic floor muscle tone and altered contractility in women with provoked vestibulodynia. J Sex Med 2017 Apr 1.
47. Graziottin A, Murina F, Gambini D, Taraborrelli S, Gardella B, Campo M; VuNet Study Group. Vulvar pain: The revealing scenario of leading comorbidities in 1183 cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020 Sep.
48. Goldstein AT, Belkin ZR, Krapf JM, et al. Polymorphisms of the androgen receptor gene and hormonal contraceptive induced provoked vestibulodynia. J Sex Med 2014.
49. Babula O., Danielsson I., Sjoberg I., Ledger W.J., Witkin S.S. (2004): Altered distribution of mannose-binding lectin alleles at exon I codon 54 in women with vulvar vestibulitis syndrome,Am. J. Obstet. Gynecol.

13 RINGRAZIAMENTI

Al termine di questo elaborato, mi è d'obbligo ringraziare tutte le persone che mi hanno sostenuto durante il mio percorso universitario e di scrittura della tesi che avete appena letto.

Innanzitutto, un grande ringraziamento al mio correlatore Murina, grazie a lui mi sono potuta avvicinare a questo argomento che ha da subito suscitato in me interesse. Desidero esprimere la mia più sincera gratitudine per aver accettato di essere il mio correlatore durante il percorso di ricerca per la mia tesi. Grazie a lei ho potuto accrescere le mie conoscenze e competenze in merito all'argomento ma soprattutto ho avuto la fortuna di potermi avvicinare a questo mondo e di conoscere persone che, come lei, si dedicano con così tanta passione a diffondere le conoscenze acquisite durante un'intera vita lavorativa. Il suo impegno e la sua disponibilità nell'indirizzarmi e nel seguirmi hanno fatto la differenza in questo percorso accademico e ancora una volta la voglio ringraziare di cuore per aver condiviso il suo tempo, la sua esperienza e la sua passione con me.

Non posso poi non ringraziare le ostetriche che mi hanno sostenuto e incoraggiato nella creazione di questo elaborato, in particolare Diana ed Elena che mi hanno insegnato che essere ostetrica non significa solo seguire una donna nel suo percorso clinico, ma anche di vita. Grazie per avermi mostrato l'importanza dell'empatia e della compassione nel nostro lavoro. Siete state per me di ispirazione e soprattutto in voi ho trovato delle amiche. Vi ringrazio anche per la pazienza che avete mostrato nei miei confronti nell'insegnarmi tutto quello che, anche grazie a voi, ho potuto inserire in questa tesi.

Grazie a Michela, la mia coinquilina che in questi anni mi ha saputo sostenere più di chiunque altro, non solo in quello che è stato il mio percorso universitario ma ha saputo sostenermi nei momenti difficili nei quali nessuno ha saputo starmi vicino. Grazie perché sei stata una spalla per me in tutto e senza di te non sarebbe stato lo stesso.

Grazie alle mie compagne di università Beatrice, Flavia, Francesca, Irene, Giulia, Beatrice e specialmente a Fabiana, con cui ho affrontato passo per passo ogni esame e difficoltà di questi tre anni, abbiamo iniziato questo percorso insieme sin dal primo giorno e dopo innumerevoli nottate di studio in videochiamata ed esami passati grazie ai nostri ripassi, facciamo per l'ennesima volta questo ultimo grande passo assieme. Grazie perché, se

non vi avessi conosciute l'università non sarebbe stata così divertente e grazie per aver condiviso con me paure ma anche grandi traguardi in questi tre anni che con voi sembrano essere durati troppo poco.

Un grazie infine va alla mia famiglia e ai miei amici, in particolare a Maddalena e Carola che in questo ultimo periodo di stesura della tesi hanno saputo starmi vicino e darmi consigli preziosi al fine di concludere al meglio il mio percorso di studi.