

# DATI VU-NET: DAI CLUSTER CLINICI ALLE SCELTE TERAPEUTICHE

**Filippo Murina**

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

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. Sovente 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 distinguendo il concetto di percezione dolorosa vulvare conseguente a 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 (Bornstein et Al, 2016).

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). La malattia può interessare anche gran parte della regione vulvare (**vulvodinia generalizzata**), perineo e zona anale compresi. Quando i disturbi sono evocati da stimolazione, contatto, sfregamento e penetrazione vaginale, si parla di **vulvodinia provocata**. Nelle pazienti dove i sintomi sono quasi sempre presenti, indipendentemente dalla stimolazione, si parla di **vulvodinia spontanea** (Bornstein et Al, 2016).

I fattori associati alla vulvodinia sono suggestivi di un’anomalia sensoriale legata alla provocazione del dolore, tipica delle sindromi da **dolore neuropatico** (Pukall et Al, 2016). La maggior parte delle evidenze clinico-sperimentali si riferisce alla VBD, dove l’allodinia e l’iperalgisia sono gli elementi neuro-fisiopatologici che giustificano la sintomatologia. L’**iperalgisia** 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’iperalgisia e dell’allodinia è rappresentato dall’anomala percezione dolorifica alla provocazione, ossia tocco, sfregamento o dolore alla penetrazione nel rapporto sessuale (Wessermann et Al, 2014).

Il dolore vulvo-vestibolare è quasi costantemente associato a 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 point* miofasciali e un’accentuazione del dolore a ridosso dell’introito vaginale, particolarmente importante nel mantenimento della dispareunia medio-introitale (Morin et Al, 2017).

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.

### Come si giunge a questa situazione terminale?

Un quadro esauriente e per molti aspetti stimolante riguardo il profilo epidemiologico del dolore vulvare è stato delineato da un ampio studio epidemiologico definito **progetto Vu-Net** (Graziottin et Al, 2020). Lo studio multicentrico ha coinvolto **21 sedi dislocate sul territorio nazionale**, che hanno profilato le caratteristiche epidemiologiche, anamnestiche e cliniche di **1183 donne** con dolore vulvare persistente (presenza da almeno 3 mesi). La principale finalità dello studio è stata quella di definire i criteri diagnostici del dolore vulvare, per consentire di clusterizzare, ossia raggruppare, le pazienti sulla base dei principali processi fisiopatologici e delle caratteristiche cliniche della malattia, e migliorare così l'efficacia terapeutica sulla base di una solida lettura fisiopatologica dello scenario clinico. Le pazienti comprese nello studio Vu-Net hanno utilizzato differenti terapie topiche e farmacologiche sistemiche senza però un filo conduttore fisiopatologico, con il dato disarmante che **il dolore in circa il 70% dei casi non ha subito alcuna variazione**.

Multipli 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.

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

### Cluster fisiopatologici

L'analisi dei dati dello studio Vu-Net suggerisce alcuni elementi importanti per costruire i *cluster* fisiopatologici utili ad indirizzare il percorso di cura.

#### 1. Cluster infettivo

La candidosi ricorrente è rilevata nel 32% dei casi con un'anamnesi familiare positiva per diabete mellito nell'8.5% dei casi, rispetto a un'incidenza del 5.3% nella popolazione con meno di 65 anni, elemento predisponente l'infezione micotica. 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 alimentari e comportamentali.

#### 2. Cluster intestinale

Colon irritabile nel 28% e stipsi nel 24% delle pazienti sono elementi suggestivi di una frequente comorbilità con problematiche intestinali che deve essere attentamente considerata nel percorso di cura.

#### 3. Cluster ormonale

Circa metà delle pazienti considerate nello studio aveva utilizzato preparati ormonali contraccettivi, suggerendo un possibile legame con la VBD. In alcune pazienti con VBD si è dimostrato un assottigliamento della mucosa vestibolare correlato alla gravità dei sintomi, con un profilo simile alle donne in post-menopausa (Murina et Al, 2021). L'alterato trofismo potrebbe essere

accentuato dall'uso di contraccettivi a basso dosaggio, con una predisposizione alla vulnerabilità a stimoli infettivi, traumatici o allergici.

#### **4. Cluster vescicale**

L'indagine Vu-Net ha evidenziato una storia anamnestica di infezioni urinarie nel 37.4% dei casi, cistiti ricorrenti nel 19.5% e post coitali nel 17.9%, tutti elementi importanti per la coesistenza di disturbi vescicali, tipici della sindrome della vescica dolorosa, che è una significativa comorbidità della VBD.

### **Conclusioni**

La VBD può essere considerata la sommatoria e la 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.

#### **Bibliografia**

- 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;13:607-612
- 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;252:50-55
- 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;14(4):592-600
- Murina F, Barbieri S, Lubrano C, Cetin I. Vestibular mucosa thickness measured by ultrasound in patients affected by vestibulodynia: a case-control study. *Sex Med.* 2021 Apr;9(2):100320
- 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;13(3):291-304
- Wesselmann U, Bonham A, Foster D. Vulvodynia: Current state of the biological science. *Pain* 2014 Sep;155(9):1696