

DOLORE VULVARE E DIAGNOSI DI COMORBILITÀ

I fattori critici, emersi dallo studio Vu-Net su 1183 casi – parte 1

VULVAR PAIN AND DIAGNOSIS OF COMORBIDITIES

Key factors from the Vu-Net study on 1183 cases – part 1

DOI: [10.53146/Iriog120215](https://doi.org/10.53146/Iriog120215)

ABSTRACT

The Vu-Net (Vulvodynia Network) project is aimed at investigating chronic vulvar pain and its medical and sexual comorbidities, given its remarkable impact on the quality of life of both women and couples. The reported incidence of chronic vulvar pain (lasting 3-6 months) in women is 16%. This cross-sectional study involved 1183 patients with chronic vulvar pain attending 21 Italian medical centers from December 2016 to November 2018. 70.7% of enrolled women were between 20 and 49 years of age. Main diagnoses were spontaneous or provoked vestibulodynia (70.8%) and generalized vulvodynia (27.3%). The main reason for consultation was introital pain on penetration (64.2%), together with associated sexual dysfunctions, such as vaginal dryness (29.8%), hypoactive sexual desire disorder (22.1%) and sexual arousal disorder (21.3%). 48.3% had prolonged pain, lasting 1 to 5 years, with a mean diagnostic delay of 4 years and 7 months. The main comorbidities that emerged from the study include high association with intestinal disorders (94.7%), in particular IBS (27.3%), constipation (23.5%), and food allergies (10.1%); bladder infections (37.4%) including recurrent cystitis (19.5%) and post-coital cystitis (17.9%); recurrent vulvovaginal candidiasis (32%); headache (25.7%); mental disorders (22.6%); allergies (17.5%); endometriosis (11.7%). 77.4% of the Vu-Net patients had previously been treated without improving their condition. The analysis of the comorbidities allows the gynecologist to recognize the clusters of patients that will obtain the best results when treated with a multi-modal intervention.

KEYWORDS: chronic vulvar pain; dyspareunia; vulvovaginal candidiasis; comorbidities.

INTRODUZIONE

Perché il ginecologo dovrebbe approfondire le sue conoscenze sul dolore vulvare? Perché dovrebbe aprire la sua attenzione diagnostica alle comorbidità che le donne lamentano quando soffrono (anche) di dolore vulvare? Le patologie caratterizzate da dolore ai genitali esterni femminili hanno un'alta prevalenza, sono crescentemente diagnosticate e presentano eziologie

dominanti diverse a seconda dell'età. Nelle giovani, il dolore vulvare è causato più frequentemente da patologie di tipo infiammatorio, su base allergico irritativa o infettiva, associate a dolore ai rapporti e cistiti post-coitali. Dopo la menopausa, aumentano le patologie con dolore vulvare (che include il prurito) su base disendocrina, per la carenza di estrogeni e testosterone, causa della sindrome genitourinaria

Alessandra Graziottin¹
Dania Gambin²
Filippo Murina^{3,4}
e i ricercatori del Gruppo
Vu-Net

1 - Direttrice del Centro di
Ginecologia e
Sessuologia Medica, H. San
Raffaele Resnati, Milano

2 - Fondazione Alessandra
Graziottin per
la cura del dolore nella
donna onlus

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

4 - Associazione Italiana
Vulvodinia Onlus

Autore di riferimento /
Corresponding Author:

Alessandra Graziottin

direzione@studiograziottin.it

della menopausa (GSM^[1], o, ancora, su base irritativa, e autoimmune, come avviene nel lichen sclerosus vulvare.

IL PROGETTO VU-NET

Il progetto Vu-Net (Vulvodynia Network project) nasce dall'esigenza di approfondire il dolore vulvare nella popolazione italiana in tutti i suoi aspetti, con speciale attenzione alle comorbidità mediche e sessuali associate^[2]. Uno studio importante, considerando il notevole impatto del dolore vulvare sulla qualità di vita della donna sia nella sfera privata sia in ambito sociale ed interpersonale. Il progetto è stato disegnato da Alessandra Graziottin e Filippo Murina. È promosso dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, e dall'Associazione Italiana Vulvodynia Onlus. I pilastri del progetto sono la ricerca, in quando attualmente non esistono linee guida con protocolli di cura standardizzati, e la formazione dei medici interessati a migliorare la loro competenza nella diagnosi e nella terapia del dolore vulvare. Lo studio è osservazionale, multicentrico. Ha coinvolto centri ospedalieri, universitari, e ambulatori pubblici e privati.

Obiettivo del lavoro è analizzare alcuni dati critici emersi dallo studio Vu-Net, con focus sulle comorbidità, sia per definire in modo più preciso i criteri diagnostici specifici, sia per individuare, in base alle manifestazioni cliniche, i diversi gruppi (cluster) di pazienti che possono migliorare in modo più netto se trattate in modo terapeuticamente mirato, proprio in base alle comorbidità diagnosticate.

Caratteristiche del dolore vulvare

Il dolore vulvare cronico (della durata di 3-6 mesi) ha un'incidenza rilevante: interessa il 16% della popolazione femminile^[3]. Può presentarsi in tutte le fasi di vita della donna^[4], seppur con una maggiore incidenza in età fertile. Nel 2015, come esito di un consensus statement fra esperti, è stata elaborata una nuova classificazione e una nuova terminologia del dolore vulvare persistente e della vulvodinia^[5]. La nuova classificazione distingue il dolore vulvare causato da fattori specifici (infettivi, infiammatori, traumatici, neurologici, ormonali) dalla

vulvodinia come entità di dolore vulvare della durata superiore a 3 mesi, senza alcuna causa identificabile, con possibili fattori associati (comorbidità) a carico di altri organi e apparati (vescica, intestino, sistema muscolo-scheletrico). La vulvodinia può essere generalizzata all'intera vulva o localizzata in aree specifiche come il vestibolo vaginale (vestibolite vulvare/vestibolodinia provocata), il clitoride (clitoralgia) o presentarsi in forma mista (localizzata e generalizzata)^[6]. La manifestazione più comune della patologia è rappresentata dalla vestibolodinia provocata^[5], con bruciore/dolore a livello dell'introito vaginale. Il dolore all'inizio della penetrazione, a volte così severo da renderla impossibile, è il sintomo sessuale più frequentemente riportato dalle donne con dolore vulvare. Essenziale è riconoscere i diversi fattori patogenetici in gioco^[7]. Questa revisione sottolinea la complessità del quadro eziopatologico, con molteplici co-fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento^[8]. Ne consegue quindi che non ci si può basare su un unico protocollo di trattamento della patologia: l'approccio one-size-fits-all non è possibile, in quanto non efficace a risolvere le diverse eziologie e co-morbilità delle distinte forme di dolore vulvare. Attualmente non esiste un protocollo terapeutico approvato di prima linea per il trattamento della vulvodinia^[9]. Il dolore, anche vulvare, è un fiume che ha tanti affluenti, in cui scorre un'infiammazione di diversa portata e gravità. Riconoscere i diversi affluenti e la loro origine – vulvare, sessuale, vescicale, intestinale, peritoneale, muscolare (muscolo elevatore dell'ano e altri muscoli del pavimento vescicale, come il trigono superficiale), dismetabolica e immunoallergica – è indispensabile per una terapia di massima efficacia e con risultati persistenti nel tempo^[10].

Studio Vu-Net: studio clinico, osservazionale, multicentrico

Il nostro lavoro rappresenta un cross-sectional study basato sui dati raccolti in 21 centri diffusi in tutto il territorio italiano su un campione di 1183 donne affette da dolore vulvare cronico nel periodo dicembre 2016 - novembre 2018. Gli specialisti coinvolti sono ginecologi,

fisioterapisti esperti di riabilitazione del pavimento pelvico, sessuologi, urologi, endocrinologi, gastroenterologi: risulta infatti fondamentale instaurare un approccio multidisciplinare alla patologia, considerando la sua natura multifattoriale. I dati sono stati raccolti, previo consenso informato, mediante una specifica cartella di lavoro online denominata PRIDE (Progetto Rete Italiana Dolore vulvare), completa e dettagliata di informazioni (tra cui ad esempio il motivo della consulenza, la durata del problema, l'anamnesi familiare, l'anamnesi fisiologica in termini di stili di vita, gravidanze, abitudine al fumo, e l'anamnesi patologica mirata in particolare ad individuare patologie concomitanti come cistiti, sindrome dell'intestino irritabile, endometriosi, cefalea, fibromialgia) (Fig.1, Fig.2, Fig.3).

KEY POINT: La localizzazione e le caratteristiche del dolore rappresentano i fattori predittivi più importanti per la definizione dell'eziologia specifica.

KEY POINT: la valutazione della modalità di presentazione del quadro patologico, la severità dei sintomi (Fig.4) e un esame obiettivo accurato comprensivo della valutazione della muscolatura del pavimento pelvico (Fig.5) sono fondamentali nella gestione di una paziente con dolore vulvare e pelvico.

The screenshot displays the 'Anamnesi familiare' and 'Anamnesi fisiologica' sections of the PRIDE form. The 'Anamnesi familiare' section includes checkboxes for conditions like Diabetes, Obesity, Autoimmune diseases, Allergies, Depression, and others for Mother, Father, and other family members. The 'Anamnesi fisiologica' section covers Menarche age, current patient status (e.g., fertile), menstrual cycle details (rhythm, duration, quantity), contraceptive history (past and current), sexual frequency, and pregnancy history (abortions, births).

Fig.1. Anamnesi familiare e fisiologica.

The screenshot displays the 'Approfondimento FISIOTERAPICO/FISIATRICO (facoltativo)' section of the PRIDE form. It includes questions about pelvic floor preparation, hormone therapy, smoking, diet, alcohol use, drug use, physical activity, sexual orientation, and current partner details (e.g., sexual orientation, partner's characteristics, and sexual health).

Fig.2. Anamnesi personale stili di vita.

Anamnesi patologica remota e prossima

- Abuso
- Allergie alimentari
- Allergie ambientali/respiratorie
- Allergie da contatto
- Ansia
- Asma/Rinite allergica
- Candida recidivante
- Cefalea
- Cefalea mestruale
- Celachia
- Cisti
- Cisti correlate al ciclo mestruale
- Cisti ricorrenti post-coitali
- Colore irritabile
- DCT/Laser vulvare
- Depressione
- Diabete
- Dismenorrea
- Disturbi del desiderio
- Disturbi del sonno
- Dischezia
- Disturbi sessuali
- Dolore intestinale/addominale
- Dolore muscolare
- Dolore perineale
- Dolore vulvare pre-pubertà
- Dolore vulvare post-pubertà
- Endometriosi
- Iperandrogenismo
- Lichen sclerosus
- Lombalgia
- Malattie autoimmuni
- Malattia infiammatoria pelvica
- Malattie oncologiche
- Malattie sessualmente trasmesse
- Morbo di Crohn/Retto-colite ulcerosa
- Mutazioni genitai rituali
- Oligomenorrea/Amenorrea (>90 giorni)
- Patologie neurodegenerative
- Ragadi/Emorroidi
- Sindrome premenstruale
- Stipsi
- Tireopatia
- Traumi genitali occasionali
- Intervento lombare per ernia
- Intervento proctologico
- Interventi uroginecologici

Approfondimento UROLOGICO (facoltativo)

Sintomi del Basso Apparato Urinario - Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS)

Frequenza minzionale diurna: volte

Frequenza minzionale notturna: volte

Assunzione giornaliera di liquidi, oltre all'introduzione dei cibi salati: approx (ml)

LUTS della fase di riempimento:

- Urgenza minzionale
- Peso/fastidio/dolore vescicale nell'intervallo tra due minzioni
- Eseguo il "Toilette mapping"

LUTS della fase di svuotamento:

- Nessuno significativo
- Emissione pre-minzionale
- Sensazione di "ostacolo" alla minzione
- Mitto rallentato con andamento ondulante/intermittente
- Mitto deviato
- Mitto aperto a doccia
- Mitto avvistato
- Sensazione soggettiva di svuotamento vescicale incompleto
- Necessità di impegnare il torace addominale

Fig.3. Anamnesi patologica remota e prossima.

Sintomi attuali più disturbanti

- Dolore vulvare: Sì No
- Bruciore vulvare: Spontaneo Provocato
- Dolore vulvare nel movimento: Localizzato Generalizzato
- Dolore vulvare/bruciore dopo il rapporto: Sì No
- Dolore alla penetrazione: Superficiale Profondo
- Da quanto tempo avverte dolore vulvare? Selezionare
- Come cambia il dolore vulvare durante il ciclo? Non varia
- Il dolore vulvare è comparso in seguito a un evento preciso? No Sì
- Il dolore vulvare è stato il primo sintomo in area pelvica o è stato preceduto da altri dolori? Anno sintomo
- La paziente riporta una "frase emblematica"? Specificare
- Come definirebbe l'intensità del Suo dolore vulvare in una scala da 0 a 10? Selezionare
- Come definirebbe l'intensità del Suo dolore vescicale in una scala da 0 a 10? Selezionare
- Come definirebbe l'intensità del Suo dolore durante/dopo il rapporto sessuale in una scala da 0 a 10? Selezionare
- Dolore pelvico: No Sì
- Prurito vulvare: Sì No
- Secchezza vaginale: Sì No
- Candida recidivante: Sì No

Fig. 4. Sintomatologia: caratteristiche del dolore.

Esame obiettivo di vulva-vagina-utero e annessi

- Dolore vulvare: Spontaneo Provocato
- Sede del dolore: Vulva Ditoide Uretra-Vescica
- Vestibolo: Anni Piccole e grandi labbra Dx Piccole e grandi labbra Sx
- Valutazione digitale semiquantitativa dell'ipertono muscolare vulvo-perineale: 0-4
- Tender/Trigger point del muscolo elevatore dell'ano: Dx Sx No
- Noduli endometrioidi: Sì No
- Dolore alla mobilizzazione dell'utero: Sì No
- Dolore alla visita rettale: Sì No
- Ipomobilità uterina: Sì No
- Dolore alla palpazione dell'ovulo/annessi: Dx Sx No
- Ingrossamento dell'ovulo: Dx Sx No
- pil vaginali: 4,5

Approfondimento FISIOTERAPICO/FISIATRICO (facoltativo)

Lunghezza ano-vulvare: normale

Tempo di defecazione: minuti

Momento istico tendino del perineo durante la contrazione volontaria: Selezionare

Forza elevatore dell'ano Dx: Forte

Forza elevatore dell'ano Sx: Forte

Rilassamento: Completo

Endurance Dx: Contrazione mantenuta <10 secondi

Endurance Sx: Contrazione mantenuta <10 secondi

Valutazione per via rettale: sfintere anale esterno

Forza: Forte

Rilassamento: Completo

Endurance: Contrazione mantenuta <10 secondi

Valutazione per via rettale: pube rettale

Forza: Forte

Rilassamento: Completo

Endurance: Contrazione mantenuta <10 secondi

Valutazione per via rettale: rilassamento muscolare durante posanzamento: Completo

Fig. 5. Esame obiettivo.

Un esempio di anamnesi completa e dettagliata è riportato nel box clinico sottostante, fondamentale per ragionare sull'eziologia del dolore cronico vulvare.

Box clinico: dolore cronico vulvare.

- Tipo di dolore "Cosa prova?"
 - dolore bruciante
 - dolore urente
 - bruciore intenso
 - irritazione
 - prurito
- Durata del dolore "Da quanto tempo ha dolore?"
 - da sempre: dispareunia life-long
 - "Aveva paura di provare dolore al primo rapporto?" Può sottendere un vaginismo lieve-moderato che consente la penetrazione seppur con dolore
 - dopo un periodo di rapporti normali: dispareunia acquisita
- Sede del dolore "Dove ha male?"
 - introito vaginale: vestibolite vulvare/vestibolodinia provocata VVS/VP, vaginismo lieve-medio, distrofia vulvare, chirurgia perineale post partum, sindrome di Sjogren
 - medio-vaginale: mialgia del muscolo elevatore dell'ano a livello della sua inserzione sulla spina ischiatica (anche se la donna riferisce il dolore all'entrata vaginale)
 - profonda: endometriosi, dolore pelvico cronico, PID, esiti di RT pelvica
- Correlazione con il rapporto sessuale "Quando prova dolore?"
 - prima del rapporto sessuale: fobia da vaginismo
 - durante il rapporto: VVS/vestibolodinia provocata
 - dopo il rapporto: VVS/vestibolodinia provocata, ipertono del muscolo elevatore dell'ano con coinvolgimento delle terminazioni del nervo pudendo
- Sintomatologia associata in sede pelvica "Al dolore avvertito associa altri disturbi?"
 - secchezza vulvo-vaginale (ipoestrogenismo; inibizione riflessa della lubrificazione causata dal dolore)
 - cistiti post-coitali (ipertono del muscolo elevatore dell'ano)
 - prurito vulvare (lichen sclerosus vulvare, candidosi)

L'esame obiettivo ben fatto è fondamentale per definire il problema "vulvare", valutando non solo l'aspetto della vulva con le caratteristiche di trofismo tissutale, ma anche il tono della muscolatura perivaginale, con particolare attenzione all'inserzione del muscolo elevatore sulla spina ischiatica. Nessun esame strumentale riesce a fornire le stesse indicazioni di una visita accurata.

I dati sono stati poi analizzati da un punto di vista statistico (Student T test, McNemar test) utilizzando SPSS Statistical Package (versione 20.0, SPSS, Armonk, NY USA) (significatività statistica $p < 0.05$).

Risultati principali (riassunti nella Tab.1)

Un dato sicuramente rilevante emerso dallo studio è rappresentato dall'**età di insorgenza** del dolore vulvare cronico. Il 70.7% delle pazienti ha un'età compresa tra i 20 e i 49 anni, con una media di 40.3 ± 13.3 anni (range 13-79). Il 70.8% (n=837) delle pazienti coinvolte nello studio presenta vestibolodinia provocata/spontanea, mentre il 27.3% (n=323) presenta vulvodinia generalizzata, con dolore diffuso a tutta la vulva.

La principale causa di **richiesta di consulto** è il **dolore alla penetrazione** (dispareunia superficiale) emerso nel 64.2% delle donne, seguito dalla secchezza vaginale (29.8%) e dal dolore vulvare da causa sconosciuta (23.9%). Nel 43.4% è emersa la contemporanea presenza di **altri disordini sessuali**, primi fra tutti la carenza di desiderio sessuale nel 22.1% e disturbi dell'eccitazione (21.3%). Sebbene il 21.8% delle pazienti coinvolte nello studio avesse dolore vulvare cronico da almeno 6-12 mesi, il 48.3% di queste ne soffriva da almeno 1-5 anni, senza ricevere una corretta diagnosi con un **ritardo diagnostico** medio di quattro anni e sette mesi.

Dall'anamnesi familiare è emersa un'alta incidenza di diabete mellito **NIDDM** nei genitori (madre 8.4% e padre 8.6%) rispetto alla prevalenza della malattia nella popolazione italiana di età inferiore ai 65 anni, stimata al 5.3% in base agli ultimi dati statistici aggiornati del 2016. Da qui deriva l'importanza di stili di vita sani, con una dieta povera di zuccheri semplici, quali glucosio e saccarosio. Una dieta ricca di zuccheri, soprattutto in soggetti geneticamente predisposti al diabete, può arrivare a triplicare le infezioni da *Candida*. Tre episodi di *Candida* possono essere sufficienti ad attivare una risposta immuno-allergica aberrante responsabile poi dell'iperreattività locale e del bruciore che caratterizzano la vestibolite vulvare [3].

Un dato nuovo emerso dal nostro studio e mai riportato nella letteratura scientifica è l'**alta comorbidità con patologie intestinali**, pari al 94.7% dell'ampio campione da noi studiato: in particolare, il 28% delle pazienti manifesta la sindrome

dell'intestino irritabile contro una prevalenza dell'8.8% nella popolazione, il 23.5% la stitichezza contro il 14% della popolazione generale, il 25.7% cefalea (emicrania 18% e emicrania catameniale 7.7%), il 17.5% allergie (allergie alimentari 10.1%, allergie respiratorie 7.4%), ansia (15%), endometriosi (11.7%), dischezia (11.7%), depressione maggiore in terapia (7.6%).

Fra le altre comorbilità rilevanti emerse dall'anamnesi patologica prossima e remota, il 37.4% delle pazienti con dolore vulvare cronico presenta infezioni urinarie (19.5% cistiti ricorrenti e 17.9% cistiti post-coitali) e il 32% episodi di candidosi recidivante.

| | | |
|---|----------------------------------|-------|
| Intestinale 94.7% | IBS | 28.0% |
| | stipsi | 23.5% |
| | dischezia | 11.7% |
| | emorroidi | 10.7% |
| | dolori addominali | 10.7% |
| | allergie alimentari | 10.1% |
| Apparato urinario 37.4% | cistiti ricorrenti | 19.5% |
| | cistiti post-coitali | 17.9% |
| Candidosi recidivante 32% | | |
| Cefalea 25.7 | | |
| Disturbi psichici 22.6% | ansia | 15.0% |
| | depressione | 7.6% |
| Allergie complessive (comprese alimentari) 17.5% | | |
| Endometriosi 11.7% | | |
| Disturbi sessuali | dispareunia | 64.2% |
| | secchezza vaginale | 29.8% |
| | disturbo del desiderio ipoattivo | 22.1% |
| | disturbo dell'eccitazione | 21.3% |

Tab.1. Comorbidità del dolore vulvare.

Delle 1183 pazienti coinvolte nello studio, il 49.2% ha fatto uso di terapia anticoncezionale combinata orale e il 14.2% la assume regolarmente nel periodo relativo allo studio. La durata della terapia E/P è risultata essere inferiore a un anno nel 34.6% delle pazienti e superiore a 36 mesi nel 42%.

Le pazienti reclutate hanno consultato nel loro percorso diverse figure professionali sanitarie (ginecologi, urologi, ostetriche, fisioterapisti), sottoponendosi a una larga varietà di approcci farmacologici e topici. Ciononostante, un'alta percentuale non ha ricevuto alcun trattamento medico né sistemico né locale (il 44.5% e il 61.4% rispettivamente). Nell'ambito di quelle trattate, il 77.4% delle pazienti aveva già effettuato molteplici terapie senza risultato. Il riconoscimento delle comorbilità ha consentito di riconoscere diversi sottogruppi di pazienti che hanno ottenuto un migliora-

mento significativo della sintomatologia fino alla guarigione, attraverso un approccio multi-modale.

Discussione

Il nostro studio ha dimostrato come un'alta percentuale di pazienti con dolore vulvare cronico sia affetta da **vulvodinia**. In accordo con altri dati presenti in letteratura è emerso che risultano colpite prevalentemente donne giovani, in età fertile (nel nostro studio il 71% di età compresa tra i 20 e i 49 anni). L'età media di insorgenza riportata in letteratura corrisponde infatti ai 30 anni di età^[8], con un secondo seppur inferiore picco di incidenza in menopausa. Un altro punto importante emerso è il **ritardo diagnostico**: quasi la metà delle pazienti ha ottenuto la diagnosi corretta in un periodo compreso tra uno e cinque anni, dopo aver consultato in media cinque figure professionali sanitarie^[4]. Alla base di questo ritardo diagnostico possiamo riconoscere essenzialmente la non familiarità del medico a riconoscere l'esistenza e la presentazione clinica della vulvodinia. Questa patologia va diagnosticata in presenza di un dolore vulvare cronico della durata di almeno tre mesi senza una chiara e identificabile causa sottostante. Molti studi in letteratura ipotizzano una predisposizione genetica alla base della vestibolodinia, in relazione a polimorfismi specifici per infezioni vaginali frequenti e candidosi^[11] e per uno stato pro-infiammatorio^[12]. Il controllo della glicemia, e una dieta sana ed equilibrata con ridotto apporto di zuccheri semplici, sono sicuramente fondamentali per prevenire infezioni ripetute da *Candida*. Infatti, come ipotizzato da diversi studi, a seguito di un'infezione vulvo-vaginale, nei soggetti geneticamente predisposti si sviluppa una risposta infiammatoria abnorme, con il continuo rilascio di citochine pro-infiammatorie responsabili della sensibilizzazione delle terminazioni nervose nell'area vulvare e conseguente sviluppo di iperalgesia e allodinia^[13]. La possibile eziologia infiammatoria con ipereattività immuno-allergica alla base della vulvodinia è rinforzata anche dall'alta percentuale di soggetti affetti da allergie (17.5%) che manifestano la patologia.

La vulvodinia è frequentemente associata ad altre condizioni patologiche, in primis il dolore ai rapporti nel 64.2% dei casi (dispareunia introitale), che colpisce

poi tutta la funzione sessuale nelle sue diverse dimensioni^[7].

Le comorbidità con l'endometriosi, la fibromialgia, la sindrome del colon irritabile e la sindrome della vescica dolorosa sono riportate anche in letteratura, con percentuali molto inferiori^[14]. Dal nostro studio emerge come ben il 94.7% delle pazienti coinvolte presenti una **comorbidità intestinale** (28% colon irritabile; 23.5% stitichezza; 11.7% dischezia, in particolare in fase mestruale, suggestiva di endometriosi; 10.7% emorroidi; 10.7% dolori addominali; 10.1% allergie alimentari).

Si tratta di numeri importanti, a delineare una comorbidità impressionante fra vulvodinia e apparato intestinale, che deve essere sicuramente studiata e valutata per comprendere le basi eziopatologiche del quadro e definire un approccio terapeutico mirato per queste pazienti.

Un'altra condizione patologica associata in modo significativo alla vulvodinia è rappresentata dalla **sintomatologia urinaria**, con cistiti ricorrenti e/o post-coitali (37.4%), e dall'**endometriosi** (11.1%).

La presenza di una condizione infiammatoria a carico di altri distretti pelvici in comorbidità al dolore vulvare rinforza la tesi della cross-sensitization delle terminazioni nervose, con convergenza degli impulsi fra vestibolo, vescica e intestino^[15]. In pratica una persistente stimolazione dolorosa afferente con andamento prodromico (dalla periferia al centro) proveniente da un'area infiammata di un organo pelvico può portare a uno stimolo antidromico (dal centro alla periferia) con co-sensibilizzazione di un altro organo pelvico di per sé non interessato da fenomeni infiammatori^[16].

Un fattore basilare e predisponente alla base di queste comorbidità è l'**ipertono del pavimento pelvico**, diagnosticato nell'87.2% delle pazienti del nostro studio, con mialgia del muscolo elevatore dell'ano. Tale contrattura muscolare peggiora il dolore genitale e pelvico per diverse ragioni^[17]: il **muscolo infiammato e dolente** ("mialgico") è tanto più iposico quanto più è contratto. Continuando la metafora, alimenta l'affluente infiammatorio muscolare del dolore vulvare. Può associarsi a fibromialgia sistemica.

Il muscolo contratto determina un restringimento dell'introito vaginale, causando:

- **difficoltà e dolore all'inizio della penetrazione** (dispareunia introitale). Que-

sto contribuisce all'inibizione riflessa della lubrificazione e della congestione genitale, a cui conseguono riduzione o assenza dell'eccitazione sessuale e caduta secondaria del desiderio, fino all'evitamento sessuale^[18];

- **dolore e bruciore vulvare** avvertiti durante e dopo la penetrazione, anche per due o tre giorni (vestibolodinia provocata);
- **microabrasioni** che facilitano l'incontro tra le cellule del sistema immunitario che controllano i confini del corpo, fra cui la mucosa vestibolare (mastociti, cellule dendritiche e linfociti T), e la *Candida* normalmente presente in vagina. Il ripetersi delle microabrasioni quasi ad ogni rapporto, e l'effetto sommatorio dell'**iperreattività immuno-allergica locoregionale** mantengono il quadro infiammatorio tipico della vulvodinia. Il ripetersi degli episodi di infiammazione e di dolore alterano sia l'istologia, sia i meccanismi di controllo delle vie del dolore, con cronicizzazione e viraggio verso il dolore vulvare cronico di tipo neuropatico (vulvodinia).

L'ipertono del muscolo elevatore facilita anche un vero e proprio trauma "biomeccanico" all'uretra e al trigono vescicale durante il coito, con **uretrite/uretralgia** e **cistite post-coitale** ad insorgenza tipica 24-72 ore dopo il rapporto^[19]. Il dolore alla penetrazione blocca infatti in via riflessa la congestione del corpo spongioso dell'uretra, che avvolge anche l'uretra femminile. È costituito da tessuto cavernoso che si riempie di sangue con l'eccitazione, analogamente al corpo cavernoso del clitoride e bulbo-vestibolare. In condizioni normali, il corpo spongioso dell'uretra si comporta come un airbag, proteggendo l'uretra dal potenziale trauma di un coito anche prolungato. Senza questa eccitazione/congestione protettiva, uretra e trigono vescicale vanno incontro a infiammazioni e riattivazioni di infezioni (biofilm patogeni endocellulari, in genere da *Escherichia coli*)^[17,20].

L'ipertono del muscolo elevatore dell'ano, quando interessi o sia più marcato nel trigono posteriore, favorisce/peggiora la **stipsi ostruttiva**. La presenza di emorroidi "sentinella", più frequente alle ore 12, può essere espressione di un ipertono del pavimento pelvico con la possibile presenza di comando invertito del muscolo elevatore dell'ano (la

donna crede di spingere e rilassare per defecare, mentre in realtà ipercontrae l'elevatore, portando il centro tendineo del perineo verso l'interno del corpo, peggiorando la stipsi ostruttiva e le emorroidi associate). L'inversione del comando è indicazione elettiva alla riabilitazione del pavimento pelvico con fisioterapia e bio-feedback elettromiografico^[21]. Condizioni di dolore vulvare su base di vaginismo severo possono richiedere terapie superspecialistiche^[22]. Sebbene diversi studi in letteratura abbiano indicato come nelle pazienti affette da vulvodinia vi sia un'aumentata sintomatologia depressiva rispetto ai controlli^[23,24], questo non è stato confermato dai nostri dati: solo il 7.6% delle pazienti è in trattamento per sindrome depressiva maggiore e il 15% per disturbo d'ansia. Questi risultati evidenziano fondamenti biologici solidi e ben precisi alla base della vulvodinia.

KEY POINT: *Il dolore vulvare non è inventato ("psicogeno"). Origina da organi diversi, con solida base biologica, di cui l'infiammazione multi-sistemica, modulata dall'iper-reattività dei mastociti, è il denominatore comune e il fattore etiologico più potente. Il dolore condiziona il benessere psichico; fattori psichici possono amplificare la percezione del dolore.*

Il disturbo necessita di un approccio completo dal punto di vista sia fisico che emotivo^[25], pur riconoscendo la difficoltà nel discernere tra come la vulvodinia possa determinare un distress psicologico e come il distress psicologico possa peggiorare la vulvodinia.

Dai dati del nostro studio emerge uno sconsolante approccio terapeutico progressivo per la gestione del dolore vulvare cronico. Infatti, nel 69.1 % le terapie prescritte prima di accedere allo studio Vu-Net sono state del tutto inefficaci.

Il dolore vulvare ha un'etiologia multifattoriale con molteplici fattori predisponenti, scatenanti e di mantenimento^[3,9]. Il loro riconoscimento è fondamentale per instaurare un approccio terapeutico completo e mirato (trattamento multi-modale) che includa antimicotici, miorilassanti, antinfiammatori, probiotici e terapie fisiche (riabilitazione del pavimento pelvico), oltre a farmaci modulatori del dolore neuropatico, quando indicati, come emerso nel 74.3% delle pazienti del nostro studio.

Conclusioni

Il dolore vulvare ha un'alta prevalenza. Presenta importanti comorbidità: sessuali, intestinali, vescicali, muscolari, dismetaboliche, infettive, allergiche e immunitarie, oltre che neurologiche, sia per l'alta frequenza di cefalee sia per le alterazioni delle vie e dei centri del dolore

fino al dolore neuropatico. Una maggiore attenzione ai diversi gruppi di donne individuati in base alle comorbidità dominanti consente di disegnare strategie di cura più mirate ed efficaci per ogni singolo gruppo. Strategie che dovranno poi essere testate in studi controllati.

Conflitti di interesse - Gli autori non dichiarano alcun conflitto d'interesse relativo a questo articolo.

Finanziamenti - Il lavoro è stato sostenuto dalla Fondazione Graziottin per la cura del dolore nella donna, Onlus e dalla Associazione Italiana Vulvodinia, Onlus

Contributo degli autori - Il progetto Vu-Net è stato concepito da A.G. e F.M., A.G. e D.G. hanno arruolato il gruppo più numeroso di pazienti. A.G. e F.M. hanno elaborato i dati. A.G. e D.G. hanno scritto l'articolo.

I Colleghi e le Colleghe del Gruppo di Studio Vu-Net hanno contribuito alla raccolta dei casi:

Taraborelli Stefania, Bologna - Gardella Barbara, Pavia - Campo Maria, Pavia - Bisanti Tatiana, Lecce - Bortolami Arianna, Padova - Cirillo Rossana, Genova - Cognini Graciela, Bologna - Criscuolo Anna Angela, Roma - Del Bravo Barbara, Pisa - Dionisi Barbara, Roma - Fruzzetti Franca, Pisa - Grassi Daniele, Modena - La Mantia Francesco, Palermo - Landi Beatrice, Senigallia - Mainini Giampaolo, Napoli - Nannini Chiara, Pisa - Papeo Ruggiero, Bisceglie - Polo Claudia, Brescia - Russo Novella, Roma - Salzano Paola, Napoli - Sansone Anna, Napoli.

Ringraziamenti - Gli autori ringraziano la Dott.ssa Elena Boero per l'editing accurato e il Dott. Giulio Della Morte per la lettura critica del testo.

BIBLIOGRAFIA (segnalate con** le voci consigliate)

1. Portman D.J., Gass M.L.. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014. 21(10). p.1063-1068. DOI:10.1097/GME.0000000000000329
2. ** Graziottin A., Murina F., Gambini D., Taraborrelli S., Gardella B., Campo M., Vu-Net Study Group. Vulvar pain: the revealing scenario of leading comorbidities in 1183 cases. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020. 252. p.50-55. DOI:10.1016/j.ejogrb.2020.05.052
3. ** Graziottin A., Murina F. Vulvar pain. 2017. Springer
4. Harlow B.L., Stewart E.G. A population-based assessment of chronic unexplained vulvar pain: have we underestimated the prevalence of vulvodinia? *J. Am. Med. Womens Assoc.* 2003. 58(2). p.82-88
5. ** Bornstein J., Goldstein A.T., Stockdale C.K., et al. ISSVD, ISSWSH and IPPS Consensus terminology and classification of persistent vulvar pain and vulvodinia. *J. Low Genit. Tract. Dis.* 2016. 20(2). p.126-130
6. Moyal-Barracco M., Lynch P. 2003 ISSVD terminology and classification vulvodinia: a historical perspective. *J. Reprod. Med.* 2004. 49(10). p.772-777
7. Graziottin A., Rovei V. Fisiopatologia, classificazione e diagnosi della dispareunia. In Jannini E.A., Lenzi A., Maggi M. (Eds), *Sessuologia Medica. Trattato di psicossessuologia e medicina della sessualità*. Edra LSWR, nuova edizione. 2017. p.423-427
8. ** Reed B.D., Harlow S.D., Sen A., Edwards R.M., Chen D., Haefner H.K. Relationship between vulvodinia and chronic comorbid pain conditions. *Obstet. Gynecol.* 2012. 120(1). p.145-51
9. Pukall C.F., Goldstein A.T., Bergeron S., Foster D., Stein A., Kellogg-Spadt S., et al. Vulvodinia: Definition, Prevalence, Impact, and Pathophysiological Factors. *J. Sex. Med.* 2016. 13. p.291-304
10. Graziottin A., Gambini D., Evaluation of genito-pelvic pain penetration disorder. In Waguih W.I. (Ed). *The Textbook of Sexual Medicine*. Springer Verlag. 2016
11. Lev-Sagie A., Prus D., Linhares I.M., et al. Polymorphism in a gene coding for the inflammasome component NALP3 and recurrent vulvovaginal candidiasis in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009. 200(3). p.303E1-303E6. DOI:10.106/j.ajog.2008.10.039
12. Gerber S., Bongiovanni A.M., Ledger W.J., et al. Interleukin-1b gene polymorphism in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2003. 107(1). p.74-77. DOI:10.1016/s0301-2115(02)00276-2
13. ** Akopians A.L., Rapkin A.J. Vulvodinia: the role of inflammation in the etiology of localized provoked pain of the vulvar vestibule (vestibulodynia). *Semin Reprod. Med.* 2015. 33(4). p.239-45. DOI:10.1055/s-0035-1554919
14. Reed B.D., Legocki L.J., Plegue M.A., Sen A., Haefner H.K., Harlow S.D. Factors associated with vulvodinia incidence. *Obstet. Gynecol.* 2014. 123. p.225-31. DOI:10.1097/AOG.0000000000000066
15. Malykhina A.P. Neural mechanisms of pelvic organ cross sensitization. *Neuroscience*. 2007. 149(3). p.660-672. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.07.053
16. Ustinova E.E., Fraser M.O., Pezzone MA. Cross-talk and sensitization of bladder afferent nerves. *NeuroUrol. Urodyn.* 2010. 29(1). p.77-81. DOI:10.1002/nau.20817
17. Graziottin A. Chronic pelvic pain: a clinical perspective. In Di Renzo G.C., *Obstetric and Gynecological Women's Health. Prevention and Safeguard*, Springer Verlag (in press).
18. Graziottin A., Gambini D., Bertolasi L., Genital and sexual pain in women. In Vodusek D. Boller F. (Eds). *Neurology of Sexual and Bladder Disorders (Handbook of Clinical Neurology, Volume 130, 3rd Series)*. Elsevier. 2015. p. 395-412
19. Graziottin A. Recurrent cystitis after intercourse: why the gynaecologist has a say. In Studd J., Seang L.T., Chervenak F.A. (Eds). *Current Progress in Obstetrics and Gynaecology, Vol. 2*. Suketu P. Kothari - TreeLife Media. 2014. p. 319-336
20. Graziottin A., Zanello P.P. Pathogenic biofilms: their role in recurrent cystitis and vaginitis (with focus on D-mannose as a new prophylactic strategy). In Studd J., Seang L.T., Chervenak F.A. (Eds). *Current Progress in Obstetrics and Gynaecology, Vol. 3. Second Edition*, Kothari Medical. 2015. p. 218-223
21. Graziottin A., Gambini D. Female sexual dysfunction: Treatment. In Bø. K. Berghmans, B. Mørkved, S. Van, Kampen M. (Eds). *Evidence-Based Physical Therapy For The Pelvic Floor - Bridging Science and Clinical Practice*. Elsevier. Second edition. 2015. p. 258-270
22. Graziottin A., Bertolasi L. Tossina botulinica in ginecologia: vaginismo e comorbidità associate. In Porta M., Bentivoglio A., Cassetta E. (a cura di). *La dose fa la differenza. Il moderno impiego della tossina botulinica tra rimedio e veleno*. Carocci. 2014. p. 180-197.
23. Khandker M., Brady S.S., Vitonis A.F., et al. The influence of depression and anxiety on risk of adult onset vulvodinia. *J. Womens Health* 2011. 20(10). p.1445-1451. DOI:10.1089/jwh.2010.2661
24. Payne K.A., Binik Y.M., Amsel R., et al. When sex hurts, anxiety and fear orient attention towards pain. *Eur. J. Pain.* 2005. 9(4). p.427-36. DOI:10.1016/j.ejpain.2004.10.003
25. Turk D.C., Fillingim R.B., Ohrbach R., Patel KV. Assessment of psychosocial and functional impact of chronic pain. *J. Pain.* 2016. 17(9 Suppl). p.T21-T49. DOI:10.1016/j.jpain.2016.02.006