

LA VULVODINIA IN UN'OTTICA PLURI-INTERDISCIPLINARE

TERAPIA MEDICA E BLOCCHI GANGLIARI

Lamarca Luciano

Responsabile U.O.S. di Terapia Sub-intensiva O.C. Jesolo (Venezia)

U.O.C. di Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica - ULSS 10 "Veneto Orientale"

Introduzione

Le pazienti affette da sindrome da vestibulite vulvare (VVS) e da vulvodinia soffrono di sintomi tipici del dolore neuropatico come allodinia e iperalgesia, che determinano dispareunia. E' probabile che la VVS rappresenti la più frequente causa di dispareunia pre-menopausale.

Il semplice tocco vestibolare o il tentativo di penetrazione produce una sensazione di dolore così intenso da impedire il coito, determinando uno stato di ansia anticipatoria tale da evitare tentativi successivi. In caso di cronicizzazione il dolore può divenire continuo e spontaneo. Nonostante interessi una discreta percentuale della popolazione femminile in età fertile, la VVS è tuttora notevolmente sottostimata e spesso misconosciuta, come emerge da una revisione critica della letteratura effettuata da Bergeron et al (1).

Fino a pochi anni or sono gli unici trattamenti proposti per alleviare questa grave sintomatologia si avvalevano da un lato di una terapia medico-ginecologica non-invasiva (ormoni per via sistemica e/o topica, creme o gel a base di cortisonici, dieta povera di lieviti e di ossalati, ecc.) all'estremo opposto di una terapia chirurgica demolitiva, la vestibulectomia, i cui risultati, anche con tecnica laser, non sono spesso risolutivi nel sollievo del dolore, potendo anzi, in taluni casi, esacerbarlo, fino ad assumere tutti i connotati del dolore post-chirurgico persistente.

Negli ultimi anni sono state utilizzate altre terapie che via via hanno integrato o sostituito le precedenti con risultati migliori, specie rispetto alla durata della remissione dei sintomi: la terapia medica farmacologia, che si avvale delle recenti molecole anticonvulsivanti utilizzate nel trattamento del dolore neuropatico, in associazione con un antidepressivo triciclico o un SSRI, la elettrostimolazione antalgica e la riabilitazione della muscolatura del pavimento pelvico anche con tecniche di biofeedback.

Alla terapia farmacologia topica e/o sistemica ed alle tecniche fisiatriche si sono aggiunte tecniche mini-invasive anestetiche quali il blocco delle terminazioni periferiche libere (tecnica infiltrativa) ed i blocchi anestetici dei nervi pudendi, dei nervi sacrali e del ganglio impari (o di Whalter).

La vulvodinia come Sindrome dolorosa neuropatica

E' noto, fin dalle esperienze di Livingston (2) del 1943, che nelle sindromi dolorose post-traumatiche le stimolazioni di lunga durata e di bassa intensità possono determinare modificazioni persistenti della attività del S.N.C., tali da mantenere la percezione del dolore anche dopo la avvenuta guarigione.

Questa è la base teorica della neuroplasticità da cui deriva la attuale interpretazione della genesi del dolore cronico neuropatico.

La vulvodinia presenta una eziologia sicuramente multifattoriale, dal momento che nell'anamnesi ricorrono infezioni cliniche o subcliniche da HPV, candidiasi croniche ricorrenti (VVC), vaginosi batteriche croniche ricorrenti, alterazioni croniche del pH vaginale o trattamenti invasivi come la crio- o la laser-chirurgia, e la diatermo-coagulazione (DTC).

Il continuo insulto comporta alterazioni locali di tipo infiammatorio, vascolare, ma anche innervativo, con una superficializzazione delle terminazioni nervose libere ed un aumento della loro densità (3,4,5), che spiegherebbe bene i fenomeni di iperalgesia ed allodinia.

Una iperplasia delle terminazioni nervose libere, in sede intraepiteliale mucosa, verosimilmente indotta da fattori di crescita neuronali liberati dalla degranulazione mastocitaria in seguito ad insulti di modesta entità, ma agenti per lungo tempo, potrebbe spiegare l'insorgenza del dolore cronico neuropatico.

Fondamentale il lavoro di Westrom & Willen (6), su frammenti di vestibolo prelevati in corso di vestibulectomia per VVS, al fine di valutare la densità delle fibre nervose. Egli osservò che esisteva una correlazione lineare, statisticamente significativa, tra infiammazione e densità delle fibre nervose nelle preparazioni anatomiche. L'osservazione di questa iperplasia neurale vestibolare costituisce la base anatomo-funzionale necessaria e sufficiente per spiegare le modificazioni (neuroplasticità periferica) della percezione del dolore nella VVS.

Anche Bohm-Starke et al. (3) ha riscontrato un significativo incremento nel numero delle terminazioni libere intraepiteliali in donne con VVS. Successivamente, sempre Bohm-Starke et al. (4) hanno dimostrato, con metodo immunoistochimico, che, tra i neuropeptidi normalmente presenti in vari tipi di fibre nervose, il solo CGRP (Calcitonin gene-related peptide) è stato individuato nei nervi superficiali della mucosa vestibolare. Ora, poiché il CGRP è presente nei nervi afferenti nocicettivi, se ne deduce che le terminazioni nervose libere presenti nell'epitelio vulvo-vestibolare sono nocicettori, come ipotizzato già nel passato.

Ancora Bohm-Starke et al. (5) ha misurato con metodo quantitativo la soglia del dolore termico in donne con VVS rispetto ad un gruppo di controllo, osservando che la soglia al calore era mediamente più bassa nelle pazienti con VVS (di 38.6°C in media versus 43.8°C del controllo) mentre la soglia al freddo era notevolmente più elevata nel gruppo VVS (di 21.6°C vs - 6°C del controllo). Tali riscontri sono compatibili con l'ipotesi che le pazienti con vulvodinia abbiano un'aumentata innervazione e/o un'aumentata sensibilizzazione dei termocettori e dei nocicettori della mucosa vestibolare.

Ma, come è ormai accertato nella genesi del dolore neuropatico, quand'anche il processo infiammatorio giungesse a guarigione, il dolore può ugualmente persistere per svariati motivi quali: il mantenimento delle alterazioni innervative locali, modificazioni persistenti di un'aberrante conduzione nervosa centripeta, la anormale elaborazione delle informazioni periferiche da parte del S.N.C. o infine il mantenimento di meccanismi centrali di memoria del dolore stesso (sensitizzazione).

Può verificarsi anche il fenomeno della diffusione, in base al quale il dolore può diffondere a zone limitrofe, non interessate direttamente dal processo patologico primario: nel caso della VVS il dolore può estendersi in sede anale e perineale, interessando tutto il territorio di innervazione del nervo pudendo.

Dobbiamo infine considerare il fatto che le pazienti affette da vulvodinia presentano in percentuali significative altre patologie concomitanti quali: lombalgia (low back pain), colon irritabile, emicrania, cistite interstiziale, fibromialgia, endometriosi e S. da stanchezza cronica.

Tutte queste Sindromi sono caratterizzate da uno stato di iperpatia con abbassamento della soglia del dolore, sostenuto anche da ovvie ripercussioni nella sfera psichica.

Fisiopatologia algologica

Dal punto di vista della fisiopatologia algologica, la Vulvodinia può essere inserita nell'ambito di una CRPS (complex regional pain syndrome) di tipo 1, ossia di una di quelle sindromi complesse caratterizzate da dolore cronico distrettuale di tipo neuropatico e che includono:

1. dolore urente spontaneo
2. modificazioni del tono muscolare (ipertono o spasmo muscolare)
3. allodinia e iperalgesia
4. atrofia/distrofia della mucosa
5. modificazioni neurovegetative distrettuali
6. dolore di tipo neuropatico, che sussiste in assenza di evidente lesione nervosa.

Che si tratti di una Sindrome neuropatica e non flogistica lo dimostrerebbe un ulteriore lavoro di Bohm-Starke (7) in cui si evidenzia una bassa espressione di markers infiammatori, come la ciclo-ossigenasi 2 e la ossido nitrico sintetasi inducibile, nella mucosa vestibolare di donne con VVS (al pari di donne di controllo), suggerendo che in questa patologia non vi sia una flogosi in atto. Dunque è possibile che l'infiammazione cronica costituisca la base per lo sviluppo della sindrome, stimolando lo sprouting neuronale terminale, ma cessando successivamente di essere presente in quelle stesse aree mucose. In ogni caso l'infiammazione non rappresenta un fattore obbligatorio per giustificare un dolore di tipo persistente.

Linee guida attuali

Le linee guida per il trattamento del dolore neuropatico nella VVS prevedono diversi stadi di trattamento, che possono così essere compendati:

1. convenzionale, non-invasivo:
 - a. farmacologico (topico e/o sistemico)
 - b. biofeedback elettromiografico della muscolatura del pavimento pelvico
 - c. elettrostimolazione nervosa transcutanea (TENS)
 - d. psico-terapeutico in senso lato
2. invasivo, non-chirurgico (mini-invasivo):
 - a. blocco delle terminazioni periferiche libere (tecnica infiltrativa);
 - b. blocchi nervosi anestetici di:
 - ganglio impari o di Whaller
 - nervi pudendi
 - nervi sacrali e/o ilio-inguinali;
 - c. stimolazione dei nervi sacrali mediante elettro-cateteri impiantabili
3. invasivo, chirurgico: vestibulectomia.

La terapia farmacologica

La terapia medica si avvale attualmente di una ricca gamma di farmaci già largamente ed efficacemente utilizzati nel trattamento del dolore neuropatico, sia acuto che cronico (8,9,10,11).

Accanto ai FANS ed al paracetamolo, troviamo gli oppiacei deboli (codeina e tramadolo), i farmaci anticonvulsivanti (gabapentina e pregabalin), gli antidepressivi triciclici (amitriptilina), sedativi e miorilassanti (benzodiazepine e baclofene).

I FANS inibiscono la sintesi delle prostaglandine (PG) dall'acido arachidonico a livello delle COX 1 e 2.

E' ormai accertato il ruolo di attivazione e mantenimento dei circuiti neuronali esercitato dalle PG tipo 2, la cui sintesi è sostenuta dall'azione delle COX inducibili (ciclo-ossigenasi tipo 2). E' quindi razionale l'utilizzo dei coxib, cioè degli inibitori selettivi delle COX-2, nelle forme di dolore cronico anche neuropatico. Il paracetamolo si differenzia dai FANS per non esplicare un'azione anti-infiammatoria e per agire a livello centrale (sulle COX cerebrali) e non periferico.

Gli oppiacei deboli trovano una corretta utilizzazione nelle fasi di acuzie o recrudescenza della Sindrome, essendo ormai largamente dimostrata la scarsa efficacia dei morfiniti nel trattamento del dolore neuropatico. La codeina, che in Italia è disponibile unicamente in associazione con il paracetamolo, è un precursore della morfina, di cui ripete le caratteristiche. Il tramadolo è un farmaco interessante poiché è l'unico che associa ad una blanda azione morfinomimetica un'azione simile a quella espressa dagli antidepressivi SSRI, cioè inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, esplicando quindi un'azione serotoninergica.

I farmaci anticonvulsivanti sono dotati di azione stabilizzante sulla membrana neuronale e di attività anti GABA. Il farmaco capostipite del gruppo degli anticonvulsivanti, utilizzati nel trattamento del dolore neuropatico, è la carbamazepina, una vecchia molecola che presenta una indicazione specifica per la nevralgia del trigemino e delle altre algie di origine cranio-facciale. Anche per i pesanti effetti collaterali, soprattutto l'epatotossicità, e la scarsa efficacia dimostrata, non è un farmaco utilizzato nel trattamento della VVS. Migliori risultati abbiamo avuto con l'utilizzo della gabapentina, a dosaggio pieno (300 mg x 3 die) nelle fasi iniziali, a scalare progressivamente fino a dosaggi di 100 mg x 2 o 3 volte al dì.

Risultati ancora più rilevanti abbiamo ottenuto con la molecola di sua derivazione, il pregabalin, che si differenzia per un on-set time più rapido (efficacia in 2-3 giorni) senza necessità di tempi lunghi di attesa per raggiungere la dose minima efficace, al dosaggio iniziale di 75 mg x 2 die, scalabile fino a 25 mg 1 o 2 volte al dì.

Gli antidepressivi triciclici bloccano i canali del sodio delle membrane cellulari neuronali nella sede delle scariche ectopiche. Hanno dimostrato di possedere proprietà analgesiche ed anestetiche; l'analgesia è generalmente evidente entro una settimana. Il farmaco di prima scelta resta la amitriptilina, pur gravata da fastidiosi e frequenti effetti collaterali atropino-simili, che associa un'azione adrenergica a quella serotoninergica. La possibilità di utilizzare le gocce da 2 mg ne facilita la titolazione con dosaggi di mantenimento nel trattamento cronico di 1-2 gocce die, preferibilmente la sera.

Largamente utilizzati anche i farmaci della famiglia degli SSRI, che possiedono rispetto ai precedenti una maggiore selettività sul recettore serotoninico. E' stata proposta di recente la duloxetina, un SNRI (inibitore della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina), con spiccata attività antidepressiva ed indicata nel trattamento del dolore neuropatico diabetico. Presenta un'attività simile alla amitriptilina maggiormente selettiva e priva degli effetti collaterali atropino-simile.

Le benzodiazepine vengono utilizzate soprattutto per alleviare lo stato d'ansia scatenato dalla VVS e mantenuto dalla difficoltà a condurre una normale attività sessuale. Viene altresì sfruttata l'azione miorilassante, utile sulla muscolatura perineale contratta. Spesso la contrattura della muscolatura del pavimento pelvico rappresenta una componente importante della vulvo-vestibulodinia e va trattata rapidamente ed in modo aggressivo. Utile in tali situazioni estreme, quando gli altri trattamenti si sono dimostrati inefficaci, il baclofene, che pur rientrando nella categoria degli anticonvulsivanti, in realtà svolge una spiccata azione miorilassante sulla muscolatura striata, sia a livello centrale che periferico.

Anche in questo caso dosaggi bassi tra 5-10 mg die (la sera).

I blocchi selettivi antalgici perineali

Blocco del ganglio impari, blocco dei nervi pudendi ed eventualmente delle radici sacrali costituiscono un pool in grado di controllare gli inputs algogeni provenienti dall'area vulvo-vaginale e anale. Il blocco del ganglio impari assicura deafferentazione transitoria dell'estremità caudale del simpatico, mentre il blocco dei nervi pudendi e delle radici sacrali controllano la componente somatica di tutta l'area perineale.

E' noto da tempo che il dolore neuropatico può essere alleviato da blocchi anestetici che temporaneamente diminuiscano le afferenze dalle aree interessate. I blocchi anestetici producono sollievo del dolore che si mantiene oltre la durata farmacologica dei blocchi stessi e per periodi di

tempo sempre più lunghi con un effetto di desensibilizzazione progressiva. Il blocco anestetico avrebbe dunque l'effetto di diminuire l'informazione sensoriale totale che arriva sulle cellule del fascio spino-talamico (cellule a T), riducendo quindi la scarica delle cellule a T sotto il livello critico necessario a produrre dolore.

Blocco del ganglio impari o ganglio di Walther. Posto sulla superficie ventrale, in prossimità dell'articolazione sacro-coccigea, il ganglio impari, così denominato per non essere doppio, come gli altri gangli della catena simpatica che lo precedono, ma una struttura singola centrale. E' un'importante stazione neurovegetativa simpatica che controlla l'innervazione viscerale delle strutture pelviche inferiori, come la vagina e l'ano. Il blocco nervoso con anestetico locale (ropivacaina 0.2%, 6-10 ml oppure bupivacaina 0,25% allo stesso dosaggio) è stato usato con successo in varie patologie anorettali caratterizzate da dolore da deafferentazione, come nel caso del cosiddetto ano fantasma.

Blocco dei nervi pudendi. Si utilizza solitamente la via transcutanea anche per la facile individuazione del punto di repere, rappresentato dalla tuberosità ischiatica in corrispondenza del canale di Alcock. Si esegue bilateralmente utilizzando un ago corto (da 25 o 30 mm 22G) con punta smussa; come anestetico la ropivacaina 0,2% o la bupivacaina 0,25% 4 – 6 ml per singolo blocco, associato ad un cortisonico anche per trattare la possibile irritazione meccanica del tronco nervoso (desametasone 2 mg per bolo). In caso di difficoltà di repere per problemi anatomici è consigliabile utilizzare un elettro-neurostimolatore, che evocando parestesie, consente l'individuazione del tronco nervoso. Questo blocco allevia la componente somatica del dolore di origine perineale; può produrre modeste parestesie transitorie.

Blocco dei nervi sacrali. Utile nei casi in cui vi sia una componente di irritazione o patologia neurologica a monte del canale di Alcock. Individuati con la digitopressione i forami sacrali dolenti, si infiltrano da S1 a S5 bilateralmente con 1 – 2 ml di anestetico locale; si utilizza il medesimo ago del blocco precedente. Questi blocchi completano la copertura dell'area innervata dalle radici somatiche sacrali.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bergeron et al. Vulvar vestibulitis syndrome : a critical review. Clin.J.Pain 1997; 13:27-42.
- 2) Livingston WK. Pain Mechanisms, Macmillan, 1943
- 3) Bohm-Starke N., Hillings M, Falconer C, Rylander E. Increased intraepithelial innervation in women with vulvar vestibulitis syndrome. Gynecol.Obstet.Invest. 1998; 46:256-60
- 4) Bohm-Starke N., Hillings M, Falconer C, Rylander E. Neurochemical characterization of the vestibular nerves in women with vulvar vestibulitis syndrome. Gynecol.Obstet.Invest. 1999; 48:270-5
- 5) Bohm-Starke N., Hillings M, Brodda-Jansen G, Rylander E, Torebjork E. Psychophysical evidence of nociceptor sensitization in vulvar vestibulitis syndrome. Pain 2001; 94:177-83
- 6) Westrom LV, Willen R. Vestibular nerve fiber proliferation in vulvar vestibulitis syndrome. Obstet.Gynecol. 1998; 91:572-6
- 7) Bohm-Starke N., Falconer C, Rylander E, Hillings M. The expression of cyclooxygenase 2 and inducible nitric oxide synthetase indicates no active inflammation in vulvar vestibulitis. Acta Obstet.Gynecol.Scand. 2001 ; 80 :638-44
- 8) G.P Novelli, Ferdinando Trovati – Gabapentin and neuropathic pain – The Pain Clinic Vol. 11, No.1 pp. 5-32 (1998)
- 9) Backonija MM, Novelli GP et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. JAMA 1998 (Dec); vol. 280 (21)
- 10) Augusto Caraceni, Ernesto Zecca et al. – Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain – Journal of Pain and Symptom Management Vol. 17, No.6 (June 1999)
- 11) McQuay H. Neuropathic pain: evidence matters. Eur Jour pain; 2002, 6 (suppl A): 11-18.

Indirizzo :

Dottor Luciano Lamarca U.O. di Anestesia e Rianimazione
A.S.S.L. N. 10 "Veneto Orientale" – Ospedale Civile
Jesolo Via Levantina, 104
30017 Lido di Jesolo (VE)
tel. 0421 388621 – 0421 227492
<mailto:luciano.lamarca@gmail.com>