

Titolo . L'elettroporazione vaginale nella terapia della vulvodinia localizzata al vestibolo (vestibolodinia): studio pilota

F.Murina

Servizio di Patologia Vulvare-Osp.V.Buzzi-ICP-Università di Milano

Introduzione. L'eziologia della vestibulodinia (VBD) non è ancora pienamente nota.

Diversi fattori causali sono stati proposti, ed un ruolo rilevante è rappresentato dall'infiammazione neurogenica con conseguente sensibilizzazione periferica e centrale.

Non esiste un trattamento standard della malattia, e pochi studi randomizzati e controllati sono stati effettuati. Le raccomandazioni sono a favore di un approccio multi-dimensionale, concentrandosi sulla gestione del dolore e sul ripristino di una corretta funzione del pavimento pelvico.

La terapia farmacologica (topica od orale) è un pilastro della gestione della VBD.

L' amitriptilina è un antidepressivo triciclico che tratta efficacemente molte condizioni di dolore cronico neuropatico. La sua attività nella modulazione del dolore include l'inibizione centrale della ricaptazione neuronale dei neurotrasmettitori e nell' inibizione dei canali del sodio.

Sebbene la somministrazione orale di amitriptilina è il gold standard per il trattamento del dolore neuropatico e spesso viene utilizzata nella VBD, gli effetti collaterali sistemici quali ipotensione posturale, sedazione, e gli effetti anticolinergici ne limitano il raggiungimento delle dosi terapeutiche.

L'uso a lungo termine della lidocaina topica è stato suggerito come una terapia specifica per la VBD, con il razionale che l'applicazione regolare di lidocaina interrompe gli impulsi dolorosi e riduce l'amplificazione del dolore .

L'uso di anestetici locali a lungo termine può causare prurito o sensibilizzazione, con grave reazione e dermatite da contatto, in particolare con prodotti come la benzocaina.

La stimolazione elettrica transcutanea (TENS) con correnti bifasiche di frequenze tra 2 e 100 Hz e 50-100 micros di durata dell'impulso, è stata ampiamente utilizzata nel trattamento di VBD con un' elevata efficacia (75%) superiore al placebo.

L'elettroporazione (EP) è la variazione strutturale transitoria delle membrane cellulari a seguito dell'applicazione di impulsi ad alta tensione. La sua applicazione cutanea ha dimostrato di aumentare il rilascio transdermico di farmaci con diverso ordine di grandezza.

Inoltre l' EP amplia la gamma di farmaci (macromolecole, lipofile o idrofile, cariche o molecole neutre) che possono essere rilasciate per via trans dermica.

Obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare l'efficacia dell' EP applicata tramite sonda vaginale, utilizzando un mix di due farmaci: amitriptilina + lidocaina, in pazienti con una diagnosi di VBD. Le premesse sono quelle di raggiungere l'area di interesse clinico con una concentrazioni più elevata di principi attivi , superiore alla somministrazione sistemica ma con un minor numero di effetti collaterali.

Materiali e Metodi. Le pazienti arruolate nello studio sono state 17. Tutte avevano una diagnosi di VBD caratterizzata dalla coesistenza delle seguenti condizioni: anamnesi di dolore vulvare cronico alla stimolazione od al tentativo di penetrazione, ipersensibilità al tocco con l'apice di un cotton e l'assenza di manifestazioni obiettive clinicamente evidenziabili.

Sono state escluse le donne in gravidanza, portatrici di pacemaker, con infezioni vulvo-vaginali ed affette da patologie neurologiche. Le pazienti arruolate hanno compilato un questionario riguardante la loro situazione vulvo-vaginale, la salute in generale, caratteristiche demografiche ed alcune domande inerenti fattori psicosessuali.

Successivamente ogni paziente è stata sottoposta ad esame obiettivo ginecologico previa valutazione sintomatologica vulvo-vaginale, riguardante in dettaglio:

- Scala analogica visiva del dolore (VAS) graduata da 0 a 10 (0=assenza dolore, 10=massimo dolore)
- Dispareunia graduata tramite score di Marinof (0=assente; 1=lieve; 2=dolore più intenso con riduzione frequenza dei rapporti; 3=penetrazione pressoché improponibile).

Le pazienti, inoltre, sono state sottoposte ad una valutazione elettrodiagnostica sensoriale della conduzione nervosa delle terminazioni vestibolari attraverso la misurazione della minima soglia di percezione dello stimolo sensitivo (CPT) vestibolare.

Il valore della CPT è stato misurato attraverso la strumentazione Neurometer (Neurotron, Inc., Baltimore, MD), stimolatore elettrodiagnostico che emette stimoli di corrente alternata alla frequenza di 2,000 Hz (specifico per le fibre mieliniche A β), 250 Hz (specifico per le fibre A δ) e 5 Hz (specifico per le fibre C) a livelli d'intensità da 0.001 a 9.99 mA.

Ogni donna inserita nello studio ha ricevuto una sessione settimanale di EP vaginale per un totale di otto sedute attraverso una sonda vaginale in plastica (Bluemoon-Italia) con due anelli metallici trasversali come elettrodi collegata ad un'unità calibrata per l'EP (Bluemoon-Italia).

La nuova sonda è stata realizzata con un alloggiamento per una siringa da 2,5 ml, dove è stato posto il prodotto da veicolare nella mucosa vestibolare.

Nella siringa monouso è stato inserito un mix di farmaci costituito da: amitriptilina alla dose di 60 mg e lidocaina al dosaggio di 40 mg, il tutto dissolto in un gel conduttore.

L'unità di EP è stata settata con i seguenti parametri TENS, in accordo a precedenti studi che hanno utilizzato la tecnica nella terapia della VBD:

- I fase: frequenza di 100 Hz - durata impulso 50 μ s - durata 15 min.

- II fase: frequenza di 5 Hz - durata impulso 100 μ s - durata 15 min.

Le pazienti sono state rivalutate a fine trattamento sia dal punto di vista sintomatologico (VAS e score di Marinof della dispareunia), che obiettivamente tramite ri-valutazione della CPT.

Risultati. Tutte le pazienti arruolate hanno concluso il protocollo di cura ,e nessuna è stata persa al follow-up. Le caratteristiche delle pazienti studiate sono riassunte nella Tab 1.

La VAS si è ridotta da un valore basale di 7.4 (1.2) ad uno post terapia di 6.3 (1.8), e malgrado la variazione apparentemente non di ampia entità questa si è dimostrata statisticamente significativa (p 0.05). Anche la dispareunia ha subito una riduzione, passando dal valore basale di 2.3 (1.0) ad uno post-cura di 1.8 (1.1) senza però una significatività statistica (Tab.2).

La Tab.3 riassume i valori della CPT basali e post-terapia. La maggior variazione ha riguardato la sottopopolazione delle fibre nocicettive C con il 24.4% di riduzione della sensibilità.

Nel gruppo di fibre A β ed A δ la riduzione percentuale è stata rispettivamente del 15.5% e 20.4%. Non ci sono stati effetti collaterali rilevanti che hanno indotto la sospensione del trattamento; un lieve bruciore transitorio post-terapia si è avuto solo nel 7% circa dei casi, ed una transitoria sedazione nel 10% circa delle pazienti.

Discussione. In sintesi possiamo porre in risalto le seguenti considerazioni:

-Nella PVD, un dato fisiopatologico unanime è la proliferazione delle terminazioni nervose nella mucosa vestibolare, considerata una reazione aspecifica di precedenti fattori scatenanti mucosi, come infezioni, traumi e fattori ormonali . Un altro fattore osservato nelle donne con questa malattia è la disfunzione dei muscoli del pavimento pelvico, contratti attorno alla parte distale della vagina, probabilmente come reazione al dolore persistente.

-L' amitriptilina è il farmaco orale maggiormente utilizzato, sebbene non è ben chiara la sua reale utilità nella terapia della VBD. I dosaggi comunemente impiegati sono variabili (30-100 mg) come pure variabile è la percentuale di risposta ,che può avere un range tra 30-60%. Ciò deriva ,principalmente, dalla difficoltà nel raggiungimento di un ottimale soglia terapeutica derivante dall'elevato numero di drop-out conseguente alla comparsa di effetti collaterali.

-La lidocaina, anestetico locale, è stato impiegato oltre che come topico locale anche in infiltrazioni del nervo pudendo a vari livelli con la finalità di ridurre l'attività ectopica neuronale, alla base dell'allodinia ed iperalgesia , elementi peculiari sia delle sindromi da dolore neuropatico che della VBD.

-L'approccio multimodale alla VBD è quello ritenuto essere oggi ottimale, ed in quest'ottica associare la TENS all'uso di farmaci può rivelarsi una strategia vincente.

-L'EP consente di abbinare l'elettrostimolazione alla veicolazione tran mucosa di macromolecole anche in elevate concentrazioni, che si concentrano nel sito di scatenamento del dolore, il vestibolo vaginale, riducendo l'incidenza di effetti collaterali.

-I nostri risultati suggeriscono l'efficacia della tecnica. I dosaggi di amitriptilina e lidocaina impiegati sono stati elevati e nessuna paziente ha sospeso il trattamento per la comparsa di effetti collaterali, e l'effetto sinergico della TENS ha ulteriormente contribuito al "reset" del sistema nocicettivo alterato.

-La dimostrazione dell'assorbimento ed azione dei farmaci a seguito della veicolazione tramite EP vaginale, è dimostrato dai valori della CPT. La media di riduzione della sensibilità delle fibre

nervose vestibolari del 20% circa, è prova dell'effetto obiettivo del binomio TENS-farmaci nella gestione della disfunzione del sistema di percezione del dolore propria della VBD.

-La variazione non elevata dei sintomi potrebbe essere correlata alla frequenza ridotta (1 appl./settimana) ed al numero relativamente basso di sedute di EP vaginale. Infatti, precedenti studi sulla TENS hanno portato a risultati brillanti con una media di applicazioni pari a circa 20. Inoltre, le pazienti reclutate avevano già utilizzato precedenti terapie con efficacia limitata o transitoria, portando a definirle come "difficili".

-Alla luce di quanto sopra descritto l' EP vaginale può definirsi come tecnica efficace e promettente nella gestione della VBD, sebbene ulteriori studi sono necessari per definire il numero e la frequenza delle sedute necessarie, come pure il mix di farmaci da utilizzare. Inoltre, ciò pone le basi per l'utilizzo della tecnica in altre problematiche vulvo-vaginali che necessitano l'uso di farmaci localmente.

Bibliografia

- Tympanidis P, Terenghi G, Dowd P. Increased innervation of the vulval vestibule in patients with vulvodynia. *Br J Dermatol* 2003;148(5):1021-7.

- Groysman V. Vulvodynia: new concepts and review of the literature. *Dermatol Clin.* 2010 Oct;28(4):681-96.

- Graziottin A, Murina F. *Clinical Management of Vulvodynia - Tips and Tricks*. Milan: Springer-Verlag; 2011:61-62.

- Haefner HK, Collins ME, Davis GD, Edwards L, Foster DC, Hartmann ED, et Al. The vulvodynia guideline. *J Low Genit Tract Dis.* 2005;9(1):40-51

- Zolnoun, D.A., Hartmann, K.E. and Steege, J.F., Overnight 5% lidocaine ointment for treatment of vulvar vestibulitis, *Obstet Gynecol*, 102 (2003) 84-7.

- Murina, F., Bianco, V., Radici, G., Felice, R., Di Martino, M. and Nicolini, U., Transcutaneous electrical nerve stimulation to treat vestibulodynia: a randomized controlled trial, *BJOG*, 115 (2008) 1165-70.

- A.-R. Denet et al. Skin electroporation for transdermal and topical delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 56 (2004) 659-674

- Lombry C., Dujardin V. Transdermal Drug Delivery of Macromolecules Using Skin Electroporation. *Pharmaceutical Research*, Vol. 17, No. 1, 2000

Table 1. Characteristics of the Study Population.

Age, mean (range) y	32.5 (20-48)
Nulliparous, n (%)	15/17 (88)
Duration of symptoms, mean (range), mo	27.5 (6-80)
VAS, mean (SD)	7.4 (1.2)
Marinoff dyspareunia scale, mean (SD)	2.3 (1.0)

VAS, visual analogue scale

Table 2. Post treatment scores of VAS and Marinoff dyspareunia scale

	<i>n. 17 Patients</i>	<i>p</i>
VAS, mean (SD)	6.3 (1.8)	0.05
Marinoff dyspareunia scale, mean (SD)	1.8 (1.1)	NS

VAS, visual analogue scale

Table 3. Results of CPT measurement (100 = 1.0 mA) at 3 selected stimulation frequencies before and after therapy

<i>N. 17 patients</i>	2,000 Hz (A β fibers)	250 Hz (A δ fibers)	5 Hz (C fibers)
Basal	442,2	201,5	90,8
After therapy	523,4	253,3	120,2
<i>Difference, %</i>	15,5	20,4	24,4

Data are expressed as means (Hz = cycles per second).

CPT, current perception threshold