

Distrofie peri- e postmenopausali

S. INGLESE, S. GUASCHINO

Introduzione

L'approccio clinico ai disturbi dei genitali esterni della peri- e postmenopausa non può prescindere dal presupposto che il quadro di atrofia classicamente imputabile all'ipoestrogenismo rappresenta solo uno degli aspetti, sebbene il più frequente, delle alterazioni muco-cutanee che possono manifestarsi in tale epoca. Il termine distrofia, infatti, lungi dall'aver uno specifico corrispettivo istopatologico, indica genericamente una qualsiasi lesione organica dei tessuti conseguente ad un disturbo del trofismo; l'atrofia, rappresentando una insufficienza della nutrizione dei tessuti, costituisce solo uno degli aspetti della distrofia. È indubbio che la carenza estrogenica si associ ad alterazioni del trofismo cervico-vaginale e ad un conseguente danno maturativo dell'epitelio pluristratificato; ciò non toglie che in postmenopausa possano manifestarsi più frequentemente rispetto ad altre età anche altre alterazioni distrofiche che hanno una eziopatogenesi differente rispetto a quella ormonale. La distinzione tra un capitolo più propriamente atrofico e l'altro più genericamente distrofico è importante non solo sul piano della correttezza concettuale ma soprattutto su quello clinico-terapeutico: il trattamento estrogenico, altamente efficace sulle lesioni atrofiche, risulta inappropriato per le alterazioni distrofiche, alcune delle quali necessitano inoltre di una attenta sorveglianza clinica per il potenziale degenerativo implicito nella loro storia naturale.

Aspetti dermatologici della vulva e della vagina postmenopausali

La cute vulvare ha origine ectodermica dal seno uro-genitale. Sia l'epidermide sia il derma sono dotati di recettori estrogenici, variabili per distribuzione: nel-

l'epidermide si localizzano a livello dello strato basale, seppur in bassa concentrazione, nel derma si trovano in gran numero a livello dei fibroblasti (1). La carenza di estrogeni caratteristica del periodo postmenopausale si ripercuote prevalentemente a livello del derma, con diminuzione del collagene ed appiattimento della giunzione dermo-epidermica. L'epitelio pavimentoso pluristratificato cervico-vaginale, invece, è di derivazione mülleriana e risulta essere altamente estrogeno-sensibile. Questa mucosa si modifica nel corso delle varie epoche della vita e durante la vita fertile subisce l'azione ormonale ciclica dell'attività ovarica. L'estrogeno è responsabile dell'aumento di spessore, mentre il progesterone blocca la proliferazione allo strato intermedio della mucosa (1). Lo stimolo estrogenico è responsabile anche della formazione delle caratteristiche pliche della mucosa vaginale, importanti nel fornire elasticità e distensibilità alla vagina. La carenza estrogenica determina modificazioni anatomiche quali restringimento, appiattimento delle pliche e scomparsa dei forni, e di specifiche alterazioni istologiche: riduzione dello spessore della mucosa, ipotrofia della muscolatura striata, involuzione fibroadiposa e degenerazione della muscolatura liscia; rigonfiamento delle fibre collagene che si fondono e vanno incontro a ialinizzazione, mentre le fibre elastiche si frammentano (2). L'epitelio subisce un sovertimento strutturale, con aumento percentuale delle cellule basali e parabasali a scapito di quelle superficiali ricche di glicogeno: a questo conseguono un aumento del pH ed una radicale alterazione del microambiente vaginale (3, 4).

PROBLEMI DERMATOLOGICI VULVARI POSTMENOPAUSALI

Comuni	Occasionali	Rari
Atrofia	Carcinoma squamoso	Trichomoniasi
Lichen sclerosus	Morbo di Paget	Vaginosi batterica
Vulvite diabetica	Linfoma a cellule T	Vulvite autoimmune
Tinea cruris		(lichen planus, morbo di Zoon, Behcet, Crohn)
Vulvite irritativa		Malattia di Hailey-Hailey

La riduzione della funzione di barriera è uno degli aspetti più importanti della cute dopo la menopausa, che la rende più suscettibile al danno chimico e meccanico. La stretta vicinanza al retto, inoltre, aumenta la possibilità di colonizzazione ed invasione microbica (5). Con la compromissione della funzione di barriera, l'immunità cellulo-mediata acquista un ruolo più importante nella prevenzione delle infezioni sintomatiche: la cute vulvare contiene una più elevata concentrazione di cellule presentanti l'antigene (cellule di Langherans) rispetto alle altre sedi del corpo; inoltre produce attivamente diverse molecole antimicrobiche, quali le beta defensine e le catelicidine, che intervengono direttamente nella risposta immune cellulo-mediata; in associazione al basso pH, tali peptidi svolgono un ruolo chiave nel prevenire la colonizzazione da microbi patogeni (5).

Sfortunatamente anche l'immunità cellulo-mediata va incontro a decadimento funzionale con l'invecchiamento: le cellule di Langherans si riducono di circa il 50% (6), il pH aumenta, la produzione di peptidi antimicrobici si riduce, facilitando le infezioni batteriche e micotiche.

Come conseguenza di una ridotta risposta immunitaria, la vulva postmenopausale presenta, paradossalmente, una minore tendenza a reazioni allergiche: la maggior parte delle vulviti di questo tipo, infatti, si manifesta in epoca premenopausale (5). È opportuno sottolineare, invece, che la compromessa immunità cellulo-mediata aumenta il rischio oncogeno: le cellule di Langherans, infatti, svolgono un ruolo importante nella sorveglianza tumorale, venendo attivate da proteine abnormi di superficie delle cellule maligne; circa il 50% dei carcinomi vulvari è imputabile all'HPV, mentre l'altra metà può essere associata alla ridotta funzione delle cellule di Langherans di per sé (7).

1. Atrofia cervico-vaginale

Studi di coorte riportano una prevalenza dell'atrofia vaginale in postmenopausa dal 27 al 55% (8, 9) e si stima che circa nel 10-25% delle donne che ricevono terapia ormonale sistemica tale sintomo persista. L'incidenza di sintomi del tratto urinario è dell'ordine del 4-15% (10). È opinione comune, tuttavia, che tali dati sottostimino la reale incidenza dell'atrofia urogenitale: l'utilizzo di questionari, infatti, consente di ottenere tassi più elevati rispetto all'esperienza clinica, probabilmente perché molte donne ammettono tale problema solo in forma anonima, ricorrendo a cure mediche solo nel 20-25% dei casi (11). L'insorgenza di sintomi è spesso insidiosa e più tardiva rispetto ai classici sintomi climaterici poiché livelli relativamente più

bassi di estrogeni sono sufficienti a garantire il trofismo del tessuto urogenitale.

A differenza dei sintomi vasomotori, tuttavia, la vaginite atrofica non migliora nel tempo e difficilmente si risolve se non viene trattata, causando un significativo impatto sulla qualità della vita. Tipicamente, la sintomatologia da atrofia cervico-vaginale è rappresentata da sensazione di secchezza ed irrigidimento, irritazione e bruciore durante il coito, dispareunia, prurito, *spotting* ed infiammazione post-coitale da vaginiti ricorrenti. La superficie vaginale diviene friabile, con petecchie, ulcerazioni, lacerazioni e sanguinamenti dopo traumi minimi. Spesso si associano anche sintomi urinari, pollachiuria, disuria, tenesmo con urinocoltura negativa.

L'ispezione macroscopica attraverso lo speculum evidenzia una mucosa vaginale pallida, sottile, asciutta, con scomparsa delle pliche, appiattimento dei fornicati e, nei casi più avanzati, piccole petecchie emorragiche subepiteliali, fessurazioni, teleangectasie, ulcerazioni. L'ispezione colposcopica dimostra la ridotta maturazione dell'epitelio attraverso la mancata captazione della soluzione di Lugol. Il reperto citologico è caratterizzato dalla dominanza di cellule parabasali. Il *vaginal maturation index* viene calcolato rapportando il numero totale di cellule epiteliali parabasali, intermedie e superficiali per 100 cellule sullo striscio vaginale: l'aumento di cellule parabasali e intermedie è espressione di ipoestrogenemia. Tale indice, tuttavia, utile come parametro oggettivo negli studi clinici, non viene utilizzato di routine nella pratica clinica.

Terapia dell'atrofia cervico-vaginale

a) Modificazione dello stile di vita (12)

Poiché la carenza di estrogeni rappresenta la causa primaria dell'atrofia vaginale, è importante evitare fattori dello stile di vita che accelerano tale declino, primo fra tutti il fumo. Occorre scoraggiare anche l'impiego di prodotti con profumi o di altri materiali che potrebbero provocare una dermatite da contatto della vulva. È riportato un legame positivo tra attività sessuale e mantenimento dell'elasticità vaginale in associazione alla risposta lubrificante alla stimolazione sessuale e all'aumento del flusso ematico agli organi pelvici (13). Donne con attività sessuale lamentano una sintomatologia più lieve e, all'esame vaginale, presentano una minore evidenza di atrofia rispetto a donne sessualmente non attive. Un recente trial clinico ha mostrato che il succo di mirtillo concentrato riduce il rischio di infezioni del tratto urinario, sebbene una review della Cochrane non abbia riportato risultati conclusivi su tale argomento (14, 15).

b) Terapia ormonale topica

La terapia estrogenica è efficace nel ristabilire l'e-

equilibrio strutturale e funzionale dell'epitelio vaginale consentendo la risoluzione dei sintomi da atrofia: le cellule superficiali aumentano provocando ispessimento, stratificazione e cheratinizzazione dell'epitelio, che diventa così meno fragile. Gli effetti biologici si manifestano anche a livello dell'uretra e del trigono vescicale. Sebbene sia la somministrazione orale di estrogeni, sia quella vaginale si siano rivelate efficaci per la risoluzione della secchezza vaginale, una meta-analisi di 10 trials clinici riporta un maggiore effetto della terapia topica sulla remissione della sintomatologia e sull'atrofia (16). La terapia locale, inoltre, ha il vantaggio di presentare una minore incidenza di effetti collaterali dose-correlati: bypassando il sistema entero-epatico, infatti, permette di raggiungere livelli estrogenici terapeutici a livello del tratto uro-genitale, pur con dosi minori. La somministrazione vaginale rappresenta la via di scelta nelle donne che presentano disturbi urinari concomitanti, in quelle candidate ad interventi del basso tratto genitale ed in donne in trattamento ormonale sostitutivo sistemico con persistenti sintomi di atrofia urogenitale (1). Numerosi studi in letteratura prendono in considerazione l'efficacia e la sicurezza dell'impiego di preparazioni estrogeniche per il trattamento dell'atrofia vaginale. Per la valutazione dell'efficacia vengono generalmente impiegati parametri oggettivi (il pH vaginale o gli indici di maturazione alla citologia) ed altri più soggettivi relativi al miglioramento della sintomatologia della paziente o alla valutazione del medico. La sicurezza viene rapportata all'incidenza di iperplasia endometriale, di proliferazione ed ispessimento endometriale, di sanguinamento dopo somministrazione di progesterone, di sospensione dovuta ad effetti avversi e, sul piano biochimico, alle variazioni dei livelli ematici di estradiolo e gonadotropine.

La crema di estrogeni coniugati equini (CEE-crema vaginale) rappresenta uno dei prodotti maggiormente studiati; somministrata per via topica, presenta un assorbimento rapido, sebbene i livelli ematici raggiungano circa la metà/un quarto di quelli conseguenti alla somministrazione orale della stessa dose (1). Ciascun grammo di crema contiene 0.625 mg di estrogeni coniugati. Lo schema terapeutico prevede un impiego ciclico (3 settimane sì, una no) o la somministrazione quotidiana per 2 settimane e quindi a giorni alterni per 6 mesi alla dose minore possibile (0.5-2 mg/die) (2). Un evidente assorbimento (dimostrato dalla riduzione di FSH) può verificarsi in donne soprattutto all'inizio del trattamento quando l'epitelio è sottile (17); inoltre effetti avversi quali proliferazione endometriale, sanguinamenti uterini, dolore e tensione mammari risultano più frequenti con la crema di CEE rispetto ad altre terapie ormonali topiche (18). Tuttavia i sintomi riportati sono relativamente lievi e tali effetti potrebbero

essere conseguenti alle dosi più elevate di CEE utilizzate in questi studi: l'impiego di dosi più basse (0.5 g, corrispondenti a 0.3 mg di CEE, 2 o 3 volte alla settimana), si è dimostrato efficace sulla remissione dei sintomi, senza tuttavia comportare un effetto significativo sullo spessore endometriale (19). Allo stato attuale non vi sono sufficienti evidenze per raccomandare un controllo ecografico annuale dell'endometrio o l'uso di un progestinico in donne asintomatiche (senza sanguinamenti) che utilizzano dosi appropriate di crema vaginale con CEE (12).

L'estradiolo è disponibile in compresse vaginali (25 µg). La posologia iniziale è di una compressa/die per 2 settimane, seguita da una dose di mantenimento di una compressa 2 volte alla settimana (2). Dopo 12 settimane di terapia l'89% delle donne ha riportato la risoluzione dell'atrofia e un miglioramento dei sintomi (12). Uno studio randomizzato in doppio cieco ha valutato l'efficacia di capsule di estradiolo di 10 o 25 µg rispetto al placebo. Entrambe le dosi di estradiolo sono risultate più efficaci rispetto al placebo sulla risoluzione dei sintomi da atrofia urogenitale, sul pH e sugli indici di maturazione dell'epitelio vaginale e uretrale (20). L'elevata affinità recettoriale cervico-vaginale rende verosimilmente l'azione topica dell'estradiolo dose-indipendente (1).

L'estriolo è il metabolita terminale della conversione dell'estradiolo, attivo sui recettori estrogenici, seppur con una ridotta affinità (tempo di ritenzione nucleare del complesso ormone-recettore sei volte più breve rispetto a quello dell'E2) (1). È disponibile in crema od ovuli: la posologia iniziale è di una applicazione/die per 2 settimane, seguita da una dose di mantenimento di una applicazione 2 volte alla settimana (2). Nel distretto cervico-vaginale la risposta compare dopo i primi 5 giorni di trattamento, con un miglioramento della sintomatologia soggettiva di circa il 50-55% (1). Le concentrazioni sieriche di E3 che si raggiungono dopo applicazione vaginale sono identiche a quelle che si otterrebbero con somministrazione orale di dosi molto più elevate. Ciò verosimilmente è dovuto al fatto che l'E3 assunto per via orale viene rapidamente inattivato dalla glicuronazione epatica, a differenza di quello somministrato per via vaginale. L'E3 non esplica un'attività proliferativa sull'endometrio e non modifica i livelli di estradiolo e di estroste (21).

Il promestriene, dieteo dell'estradiolo, si è dimostrato molto efficace sulla sintomatologia vaginale. È disponibile in capsule o crema da applicare a cicli di 20 giorni al mese. L'effetto positivo si manifesta anche sui disturbi urinari associati all'atrofia postmenopausale: le cistalgie recidivanti vanno incontro a remissione in circa i due terzi dei casi dopo 3 mesi di terapia, verosimilmente come conseguenza del ripristino dell'elasticità del tessuto periuretrale (22). Da un punto di vista

biochimico, il promestriene presenta due aspetti peculiari e di estremo interesse: il primo concerne il fatto che tale molecola agisce in modo diretto, quindi senza essere convertito in metaboliti attivi; in secondo luogo, a differenza degli altri prodotti ormonali topici, non attraversa la barriera vaginale e non entra nel circolo vascolare (23). Tale caratteristica è suggerita dalla stabilità dei livelli di estradiolo e di gonadotropine nonostante la somministrazione di dosi anche nove volte superiori rispetto a quelle terapeutiche (24); inoltre viene supportata dall'evidenza del mancato assorbimento di promestriene marcato con trizio dopo applicazione sulla cute di volontari (25): questo esperimento ha consentito di speculare che i due epiteli malpighiani, quello cutaneo e quello vaginale, sarebbero impermeabili al promestriene (23). Tali aspetti rendono questo farmaco particolarmente adatto ai casi in cui si rendono necessarie terapie protratte o in cui il rischio di effetti sistemici rappresenti una controindicazione alla terapia estrogenica topica. È descritto anche l'impiego di promestriene in donne con disturbi sessuali in seguito a cancro ginecologico (23).

L'anello vaginale a rilascio di estradiolo (2 mg di 17βestradiolo: rilascia circa 7.5 μg in 24 ore per 90 giorni oppure 12.4 mg di estradiolo acetato: rilascia 0.05 mg/die di estradiolo in 3 mesi) non è ancora disponibile in commercio in Italia. Il principale vantaggio di questo prodotto è rappresentato dalla minima frequenza di applicazione a causa del rilascio prolungato di ormone nel corso di 3 mesi: tuttavia, è importante sottolineare che alcune donne con ridotta capacità vaginale possono presentare difficoltà di inserimento o rimozione e in caso di prolasso genitale la dislocazione può verificarsi ripetutamente (12). È stata evidenziata una maggiore dimissione iniziale, seguita da una stabilizzazione del rilascio ormonale: la massima concentrazione di estradiolo plasmatico viene raggiunta nelle prime 3 ore dall'inserimento (26). Diversi studi dimostrano, comunque, livelli sierici di estradiolo nel complesso invariati e l'assenza di proliferazione endometriale dopo 1 anno di terapia (27, 28).

La terapia estrogenica sostitutiva, infine, svolge un ruolo importante nella prevenzione delle infezioni del tratto genitale in donne in postmenopausa, riducendo l'incidenza di infezioni ricorrenti del tratto urinario a 0.5 episodi per paziente-anno in donne trattate con estrogeni intravaginali rispetto a 5.9 episodi per paziente-anno nelle donne trattate con placebo (29).

Estrogeni vaginali a confronto

Una review Cochrane (18) si propone di confrontare l'efficacia delle preparazioni estrogeniche intravaginali disponibili (in particolare l'anello a rilascio di estradiolo *versus* creme, pessari, capsule o placebo; e creme, capsule e pessari *versus* placebo) per la remissio-

ne dei sintomi vaginali postmenopausali e per valutare la relativa sicurezza e accettabilità. I dati sono relativi a 19 trial, per un totale di 4.162 partecipanti: tuttavia l'eterogeneità degli outcome impiegati, la scarsa numerosità dei campioni, le ampie differenze metodologiche tra i diversi studi impongono di interpretare con cautela i risultati ottenuti. Le compresse vaginali di estradiolo si sono rivelate significativamente più efficaci rispetto alla crema di CEE sulla secchezza vaginale (OR 7.00; 95% CI 1.64-29.85) e rispetto all'anello nel ridurre i sintomi di dispareunia (OR 0.53; 95% CI 0.36-0.78), secchezza (OR 0.40; 95% CI 0.24-0.64), bruciore e prurito. La crema di CEE è risultata significativamente efficace sulla secchezza vaginale, sulla lubrificazione ed elasticità quando paragonata ai gel lubrificanti. Non sono apparse differenze significative tra anello e crema, ad eccezione di un maggior effetto dell'anello sul prurito (OR 2.71; 95% CI 1.66-4.43). Il confronto tra i diversi gruppi (anello *vs* crema, anello *vs* capsule, capsule *vs* crema e *vs* placebo, crema *vs* gel lubrificanti) non ha rivelato differenze significative per i seguenti outcome: disuria, nicturia, urgenza, incontinenza da urgenza, perdita di libido e vaginiti.

Assorbimento sistemico degli estrogeni vaginali

A fronte di un chiaro beneficio clinico sulla sintomatologia vaginale, la prescrizione della terapia ormonale topica non deve ignorare la possibilità di effetti anche a livello sistemico: gli estrogeni topici, infatti, sono idrosolubili e vengono rapidamente assorbiti dalla mucosa vaginale. La complicanza più temibile è rappresentata dalla stimolazione incontrastata degli estrogeni sull'endometrio, ma l'assorbimento sistemico può anche comportare altri effetti avversi quali cefalea, tensione mammaria. Teoricamente si potrebbe riportare il rischio di eventi sistemici alla quota di ormoni assorbita: vari studi hanno valutato le variazioni degli estrogeni circolanti dopo applicazione di steroidi topici, riportando livelli plasmatici pressoché stabili o lievi incrementi nel range postmenopausale. È opportuno precisare, tuttavia, che il dosaggio dei livelli plasmatici di E2 in donne in postmenopausa è piuttosto complesso e si presta facilmente a errori di valutazione. Infatti gran parte degli studi utilizza metodiche analitiche dirette che consistono in saggi immologici su plasma o siero che non prevedono un trattamento di estrazione di E2 dal campione: ne derivano risultati alquanto inaccurati, con differenze dei valori medi di E2 pari a 5 volte (6-28 pg/ml) (30). Il dosaggio con spettrometria di massa ha consentito di determinare che i livelli sierici di estradiolo aumentano di 5,4 volte nelle 24 ore successive alla somministrazione vaginale di 25 μg di estradiolo e quelli di estrone aumentano del 150% (31). Dopo terapie più prolungate i livelli basali di estradiolo, sebbene nel range dei valori postmenopau-

sali, risultano comunque aumentati: al di là del puro interesse speculativo, tali osservazioni rivestono un significato clinico se si considera che nelle donne in postmenopausa, i livelli sierici di estrogeni sono correlati direttamente con il rischio di cancro mammario (aumento del RR di 1.29 per ogni raddoppiamento della concentrazione di estradiolo) (32).

L'obiettivo futuro è quello di trovare la dose minima efficace per ridurre i sintomi vaginali senza provocare l'aumento dei livelli sierici di estradiolo. A questo proposito, Santen ha pubblicato i dati preliminari di uno studio con estradiolo a basse dosi, utilizzando un metodo ultrasensibile per il dosaggio dell'estradiolo sierico (circa 100 volte più sensibile dei metodi radioimmunologici correntemente utilizzati - 0.02 pg/ml *vs* 10-20 pg/ml) (32). Il dosaggio terapeutico è stato di 10 mg/die per 3 settimane e poi 2 volte alla settimana. I livelli di partenza dell'estradiolo plasmatico si attestavano intorno a 3-10 pg/ml e sono risultati costanti nel corso della terapia, con netto miglioramento soggettivo ed oggettivo della sintomatologia urogenitale. Gli stessi Autori hanno ora l'obiettivo di somministrare dosi più basse di estradiolo (5-2,5 e 1,25 µg), a dimostrazione della possibilità di ottenere benefici clinici mantenendo un profilo di estradiolo sierico "sicuro".

Da un punto di vista pratico allo stato attuale, comunque, non vi sono sufficienti evidenze per poter quantificare il rischio oncogeno della terapia ormonale topica, sia a livello mammario sia a livello endometriale. L'estriolo ed il promestriene non sembrano però promuovere la proliferazione endometriale (2, 23). La review della Cochrane su citata riporta maggiori effetti avversi (sanguinamenti uterini, dolore mammario) con la crema di CEE rispetto alle compresse di estradiolo, sebbene tali risultati debbano essere interpretati con cautela in quanto relativi a soli 2 trial (18). Nel complesso, tuttavia, non sono apparse differenze significative tra gruppi (compresse *vs* crema, anello *vs* crema, anello *vs* compresse, crema *vs* gel, compresse di estradiolo *vs* ovuli di estriolo, estrogeni *vs* placebo) nei seguenti outcome: iperplasia, proliferazione endometriale, aumento dello spessore endometriale (> 5 mm).

Nonostante l'assenza di differenze significative, è importante non sottovalutare l'insorgenza di alcuni casi di iperstimolazione ed iperplasia endometriale nei gruppi trattati (un caso di iperplasia semplice, nel gruppo con anello rispetto alla crema di CEE e 2 casi di iperplasia - una semplice, una complessa - nel gruppo con crema di CEE rispetto alle compresse di estradiolo): tale evidenza solleva la questione della opportunità di un trattamento con progesterone quando gli estrogeni topici vengano applicati per più di 6 mesi. Sebbene sulla base dei dati attualmente disponibili non sia attualmente possibile fornire una risposta a questa domanda, non è raccomandato l'impiego di un

progestinico in associazione a bassi dosaggi di estrogeni locali, né lo screening endometriale in donne asintomatiche; risulta, invece, opportuno un attento approfondimento diagnostico endometriale in donne trattate con estrogeni topici qualora presentino sanguinamento genitale (18, 34).

Le attuali raccomandazioni ACOG e SOGC suggeriscono di proporre l'opzione di una terapia estrogenica topica alle donne con atrofia vaginale moderata-severa dopo averne discusso rischi e benefici (12, 35).

c) Terapia non ormonale

Alcune pazienti possono scegliere di non utilizzare ormoni, o presentano controindicazioni. Diversi prodotti consentono la lubrificazione, facilitano il rapporto sessuale e possono normalizzare il pH vaginale. Sebbene non trattino la causa dell'atrofia, consentono un sollievo temporaneo dai sintomi con una durata dell'effetto in genere inferiore alle 24 ore. Il policarbofil consente di ottenere un beneficio paragonabile a quello della terapia ormonale locale, come dimostrato dall'effetto positivo sull'indice di maturazione dell'epitelio vaginale e sul fluido vaginale (12). Studi prospettici randomizzati riportano un miglioramento sul prurito vaginale, sull'irritazione e sulla dispareunia equivalente a quello ottenuto dalla terapia ormonale locale (36).

RACCOMANDAZIONI SOGC (12)

1. Il medico dovrebbe valutare routinariamente segni e sintomi di atrofia vaginale in donne in postmenopausa poiché si tratta di una condizione frequente che incide sulla qualità della vita (III-C).
2. È opportuno incoraggiare una regolare attività sessuale (II-2B).
3. Donne con infezioni ricorrenti del tratto urinario dovrebbero essere informate del beneficio del succo concentrato di mirtillo sulla riduzione del rischio di infezione (I-A).
4. I lubrificanti vaginali applicati in maniera regolare hanno un'efficacia equivalente alla terapia ormonale locale per il trattamento di sintomi urogenitali, come il prurito, l'irritazione e la dispareunia e dovrebbero essere offerti alle donne che desiderano evitare la terapia ormonale (I-A).
5. È possibile proporre a donne con sintomi da atrofia le seguenti opzioni: CEE (I-A), anello a rilascio prolungato (I-A) o capsule di estradiolo a basse dosi (I-A).
6. Sebbene possa verificarsi un assorbimento sistemico, non vi sono dati sufficienti per raccomandare una sorveglianza annuale dell'endometrio in donne asintomatiche che utilizzano estrogeni topici (III-C).
7. A donne in postmenopausa che presentano infezioni ricorrenti del tratto urinario e che non hanno controindicazioni alla terapia topica ormonale dovrebbe essere proposta la terapia estrogenica vaginale (I-A).

2. Atrofia vulvare

In associazione al distretto cervico-vaginale, l'atrofia da carenza di estrogeni interessa generalmente anche la cute vulvare, che si presenta assottigliata, secca, meno elastica e con maggiore tendenza alla fessurazione spontanea o provocata dalla distensione cutanea. La sintomatologia è rappresentata da secchezza, prurito e bruciore. Il bruciore è generalmente secondario a fessurazioni spontanee o a lesioni da grattamento. Il trattamento prevede consigli volti ad evitare abitudini vestiarie che aumentino la temperatura locale ed abitudini igieniche, unitamente all'uso di topici emollienti. Anche a livello vulvare può essere utile l'utilizzo di creme estrogeniche con lo scopo di aumentare lo spessore del derma e la sua elasticità (1). Da un punto di vista pratico l'interesse principale dell'atrofia vulvare postmenopausale deriva dalla necessità di effettuare la corretta diagnosi differenziale con l'atrofia di tipo patologico quasi sempre rappresentata dal *lichen sclerosus*: l'aspetto clinico, infatti, risulta spesso sovrapponibile sebbene l'eziopatogenesi, la potenziale degenerazione neoplastica e l'approccio terapeutico siano nettamente differenti tra le due forme.

Distrofie vulvari

Da un punto di vista clinico, per distrofia vulvare si intendono, genericamente, alterazioni del colore, della consistenza e dell'aspetto della cute e della mucosa: di per sé il termine distrofia non possiede uno specifico corrispettivo eziopatogenetico, essendo espressione di un'alterazione del trofismo causata dagli stimoli più differenti. Una tappa fondamentale nella definizione delle lesioni vulvari risulta essere il lavoro di due ginecologi britannici, Jeffcoate e Woodcock, pubblicato nel 1961, che proposero di sostituire i vari termini utilizzati sino ad allora in letteratura con il termine onnicomprensivo di distrofia epiteliale cronica per indicare tutti quei processi patologici primitivamente non infettivi e non neoplastici caratterizzati da alterazioni croniche della cute e delle mucose dei genitali esterni (37). Un ulteriore momento storico importante è rappresentato dalla fondazione nel 1970 della *International Society for the Study of Vulvar Disease* (ISSVD) che riunisce competenze ginecologiche, dermatologiche ed anatomo-patologiche finalizzate ad un approccio multidisciplinare delle malattie vulvari. Nel 1976 l'ISSVD propose una classificazione istopatologica in cui veniva utilizzato il termine distrofia vulvare (38). È importante ribadire che in questa classificazione il termine distrofia veniva utilizzato in assenza di un corrispettivo istologico specifico; inoltre, accettando la presenza di atipie cellulari nella lesione distrofi-

ca, contribuiva ad alimentare la convinzione che le distrofie vulvari fossero lesioni precancerose. In considerazione di questi limiti, nel 1987 la ISSVD elaborò una nuova classificazione priva dei termini distrofia ed atipia, ma in cui compariva la dicitura altre dermatosi (*lichen planus*, psoriasi, dermatosi bollosa) ad indicare l'importanza delle malattie dermatologiche classiche nella patologia vulvare.

CLASSIFICAZIONI ISTOPATOLOGICHE DELLE ALTERAZIONI NON NEOPLASTICHE VULVARI ELABORATE DALLA ISSVD

ISSVD (1976)	ISSVD (1987)
- Distrofia iperplastica a) Senza atipia b) Con atipia (lieve, media, grave)	- Iperplasia cellulare squamosa
- <i>Lichen sclerosus</i>	- <i>Lichen sclerosus</i> ± iperplasia cellulare squamosa
- Distrofia mista (distrofia iperplastica con <i>lichen sclerosus</i>) a) Senza atipia b) Con atipia (lieve, media, grave)	- Altre dermatosi

Tale classificazione, tuttavia, rivelò ben presto numerosi limiti, riscuotendo i più forti dissensi tra i dermatologi e suscitando l'esigenza di nuovi criteri classificativi: il problema maggiore risultava quello di trovare un principio metodologicamente valido, ma anche clinicamente pratico, su cui catalogare un gruppo di patologie benigne piuttosto eterogenee dal punto di vista eziopatogenetico e clinico. Dopo aver vagliato ed escluso il criterio fisiopatologico e quello morfologico, nel 2006 la ISSVD ha validato una classificazione basata sui pattern istologici (39): la nomenclatura basata sull'aspetto istologico, infatti, è piuttosto standardizzata nelle diverse lingue e tra le varie specialità. Tali alterazioni possono manifestarsi genericamente nelle diverse età della donna, tra cui il climaterio: alcune forme, su cui ci soffermeremo, sono invece caratteristiche della fase peri- e postmenopausale.

Pattern spongiotico (39)

La spongiosi indica l'accumulo di liquido tra cellule dell'epidermide; è un processo caratteristico delle patologie eczematose (dermatiti), sebbene sia poco specifico in quanto può verificarsi anche in conseguenza di traumi o infezioni e, in forma cronica, può manifestarsi anche in associazione ad altri pattern istologici, quale il *lichen simplex* cronico. Istologicamente non vi sono aspetti specifici della spongiosi da dermatite allergica, rispetto a quella da dermatite irritativa o cronica: la diagnosi differenziale tra le diverse forme è prevalentemente clinica.

Pattern spongiotico Dermatite atopica Dermatite allergica da contatto Dermatite irritativa da contatto	Pattern acantotico Psoriasi Lichen simplex cronico Primario (idiopatico) Secondario	Pattern lichenoido Lichen sclerosus Lichen planus
Pattern scleroso/ omogeneizzazione dermica Lichen sclerosus	Pattern vescicolobollosa Pemfigoide, tipo cicatriziale Malattia di IgA lineari	Pattern acantolitico Malattia di Hailey-Hailey Malattia di Darier Acanolisi genitocrurale papulare
Pattern granulomatoso Morbo di Crohn Sindrome di Melkersson-Rosenthal	Pattern vasculopatico Ulcera aftosa Malattia di Behcet Vulvite a plasmacellule	

Pattern acantotico (39)

L'acantosi è caratterizzata da un aumentato numero di cheratinociti, con conseguente ispessimento dell'epidermide, la cui manifestazione clinica è rappresentata dalla comparsa di placche bianche. La ISSVD ha formalmente denominato tale quadro istologico con l'espressione di iperplasia a cellule squamose. Anche l'acantosi costituisce un pattern istologico piuttosto aspecifico, associandosi a patologie differenti dalle dermatosi, quali infezioni o neoplasie: in questi casi, tuttavia, sono presenti generalmente altri aspetti clinici o istologici differenziali. Di per sé l'acantosi è un quadro ad evoluzione benigna; tuttavia, nel contesto di patologie croniche quali il *lichen sclerosus* o il *lichen planus*, placche acantotiche resistenti alla terapia possono presagire l'insorgenza di un carcinoma.

Pattern lichenoido

Si tratta di un quadro infiammatorio caratterizzato da un infiltrato di leucociti tipo banda nella parte superiore del derma con modificazione dello strato basale dell'epidermide (morte cellulare o degenerazione vacuolare). Le due forme cliniche, il *lichen sclerosus* ed il *lichen planus*, rappresentano le "distrofie" più frequenti nella peri- e postmenopausa.

Lichen sclerosus - È una dermatosi infiammatoria che ha una predilezione per la cute vulvare e perianale. L'eziopatogenesi è ignota, sebbene risulti associata alla patologia autoimmune. Recentemente è stata suggerita l'associazione con la psoriasi. Il picco di incidenza è bifasico, presentandosi più frequentemente in epoca prepuberale e postmenopausale (40).

La manifestazione prevalente è rappresentata dal prurito, ma a volte la sintomatologia comprende dolore, bruciore, fastidio, con o senza prurito. Un certo numero di casi risultano del tutto asintomatici. Il quadro clinico include pallore ed atrofia, spesso con distribuzione a forma di otto attorno alla vulva e all'ano. Possono essere presenti anche erosioni, fessurazioni,

ipercheratosi ed ecchimosi. Nei casi più avanzati si verifica una distorsione dell'anatomia vulvare con fusione delle piccole labbra, obliterazione del clitoride e restringimento dell'introito. La complicanza più temibile è la trasformazione maligna: il rischio di sviluppare un carcinoma a cellule squamose risulta circa del 5% e candida le paziente affette da *lichen sclerosus* ad un follow-up a lungo termine (41). È importante, pertanto, confermare precocemente l'ipotesi clinica con la diagnosi istologica poiché i quadri più caratteristici possono modificarsi nel tempo. Può essere rilevante investigare la presenza di altre condizioni autoimmuni, quali tireopatie. La diagnosi differenziale include il *lichen planus*, la psoriasi, la vitiligo.

Il fulcro del trattamento è l'applicazione topica del corticosteroide clobetasolo propionato. Le linee guida della *British Association of Dermatologists* hanno raccomandato un regime di una applicazione/die per 4 settimane, seguita da una applicazione a giorni alterni per altre 4 settimane e 2 volte alla settimana per il terzo mese (42). Nel caso di riacutizzazione durante il trattamento può rendersi necessario ripristinare il regime di applicazione quotidiana. È opportuna la rivalutazione clinica al termine del trattamento. È raccomandato il follow-up in ambulatori specialistici di patologia vulvare, in particolare per le donne con scarso controllo della sintomatologia, per le quali sono necessarie tre o più applicazioni di steroidi alla settimana, donne precedentemente trattate per VIN e/o carcinoma squamoso, donne con evidenza clinica di ispessimento/ipercheratosi localizzata della vulva.

Lichen planus (40)

È una dermatosi infiammatoria e può interessare sia la vulva sia la vagina, oltre che lo scalpo, la mucosa orale, la cute e le unghie. La causa è ignota ma ha un substrato immunologico. Il picco di incidenza è 30-60 anni (43). Sono descritti 3 tipi di *lichen planus* vulvare: classico, ipertrofico ed erosivo. La presentazione più frequente è rappresentata dal dolore. Altre manife-

stazioni comprendono il prurito, il bruciore e la dispareunia. Quando viene interessata anche la vagina, può essere presente leucorrea giallastra. La storia naturale prevede, generalmente, la remissione spontanea. La forma erosiva tuttavia, è spesso cronica e persistente (43). La diagnosi è clinica: a livello istologico sono evidenziabili solo aspetti infiammatori non specifici, sebbene sia piuttosto suggestiva la presenza di modificazioni vacuolari dello strato basale con o senza un infiltrato tipo banda (44). Una volta formulato il sospetto clinico, è opportuno ricercare lesioni extragenitali. La progressione verso neoplasie maligne, riportata in alcuni casi, è piuttosto rara e comporta la necessità di un follow-up a lungo termine (44). Il trattamento consiste nell'applicazione topica di steroidi: non essendo disponibili formulazioni specificatamente designate per la vagina, possono essere impiegati i prodotti per uso rettale. L'uso della vasellina come agente di barriera può fornire un sollievo aggiuntivo.

Lichen sclerotico (39)

Modificazione del collagene con parziale o completa obliterazione dei margini delle fibre con conseguente ialinizzazione del derma. Quasi sempre è rappresentato dal *lichen sclerosus*, sebbene anche la dermatite da radiazioni possa manifestarsi con lo stesso aspetto macroscopico.

Lichen vescicolobollosa (39)

Le vescicole (<5mm) o le bolle (>5mm) sono accumuli localizzati di liquido nel contesto dell'epidermide o tra derma ed epidermide. In conseguenza dei traumi ambientali, tali lesioni si presentano sia clinicamente sia istologicamente come erosioni.

Pattern acantolitico (39)

L'acantolisi deriva dalla rottura delle giunzioni desmosomiali tra cellule epidermiche. L'acantolisi genitocrurale papulare si presenta microscopicamente sovrapponibile alla malattia di Hailey-Hailey e alla malattia di Darier, da cui si distingue per l'assenza di lesioni extragenitali e per la familiarità della patologia.

Pattern granulomatoso (39)

I granulomi consistono in formazioni infiammatorie con macrofagi epitelioidi e cellule giganti, nel derma o nel grasso sottocutaneo. Microscopicamente i granulomi del morbo di Crohn non presentano differenze rispetto a quelli della sindrome di Melkersson-Rosenthal, e la diagnosi differenziale si basa sulla presenza di manifestazioni intestinali o meno; occorre precisare, tuttavia, che nel morbo di Crohn la granulomatosi vulvare può rappresentare, in alcuni casi, la manifestazione di esordio, precedendo il tipico coinvolgimento intestinale.

Pattern vasculopatico (39)

Nel contesto delle dermatosi vulvari, il termine generico di vasculopatia viene impiegato per indicare il danno vascolare nell'ambito di un processo infiammatorio del derma: alla deprivazione di ossigeno conseguono l'erosione e l'ulcerazione. Nelle ulcere aftose il danno vascolare si associa ad un infiltrato infiammatorio a prevalenza linfocitario; tale aspetto è significativo per la diagnosi differenziale con il pioderma gangrenoso della vulva, in cui l'ulcerazione ha, istologicamente, un infiltrato prevalentemente di neutrofili.

Bibliografia

1. Benedetto C, Micheletti L. Distrofie ed atrofie in *Dermatologia Ginecologica CIC edizioni internazionali* 2002;89-99.
2. Lynch C. Vaginal estrogen therapy for the treatment of atrophic vaginitis. *J of Women's Health* 2009;18(10):1595-1606.
3. Pandit L, Ouslander JC. Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Am J Med Sci* 1997;314:228-231.
4. Castelo-Branco C, cancel MJ, Villero J et al. Management of postmenopausal vaginal atrophy and atropi vaginitis. *Maturitas* 2005;52(Suppl1):S46-S52.
5. Summers PR, Hunn J. Unique dermatologic aspects of the postmenopausal vulva. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(3):745-751.
6. Nomura I, Goleva E, Howell MD et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol* 2003;171:3262-3269.
7. Gonzalez-Intxaurreaga MA, Stancovic R, Sorli R et al. HPV and carcinogenesis. *Acta Dermato-Venerol* 2002;11:1-8.
8. Van Geelen JM, van de Weijer PH, Arnolds HT. Urogenital symptoms and resulting discomfort in non-institutionalized Dutch women aged 50-75 years. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2000;11:9-14.
9. Stenberg A, Heimer G, Ulmsten U, Cnattigus S. Prevalence of genitourinary and other climacteric symptoms in 61-year-old women. *Maturitas* 1996;24:31-36.
10. Foxman B. Urinary tract infection in postmenopausal women. *Curr Infect Dis Rep* 1999;1:367-370.
11. Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, Wells E. Self reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. *Maturitas* 2004;49:292-303.
12. SOGC Clinical Practice Guidelines. The detection and management of vaginal atrophy. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26(5):503-508.
13. Leiblum S, Bachmann G, Kemman E, Colburn D, Schwartzman L. Vaginal atrophy in the postmenopausal women: the importance of sexual activity and hormones. *JAMA* 1983;249:2195-2198.
14. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M et al. Randomised trial of cranberry-lingoberry juice and Lactobacillus GG drink

- for the prevention of urinary tract infection in women. *BMJ* 2001;322:1571.
15. Jepson RG, Mihaljevich L, Craig J. Cranberry for preventing urinary tract infections (Cochrane Review). In the Cochrane Library. Issue 2. Oxford Update Software. 2003.
 16. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998;92:722-727.
 17. Johnston A. Estrogens: pharmacokinetics and pharmacodynamics with special reference to vaginal administration and the new estradiol formulation-Estring. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75(Suppl 163):16-25.
 18. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD001500.
 19. Bachmann G, Bouchard C, Hoppe D et al. Efficacy and safety of low-dose regimens of conjugated estrogen cream administered vaginally. *Menopause* 2009;16:719-727.
 20. Bachmann G, Lobo RA, Gut R et al. Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:67-76.
 21. Haspels AA, Luisi M, Kicovic PM. Endocrinological and clinical investigations in postmenopausal women following administration of vaginal cream containing oestriol. *Maturitas* 1981;3:321-327.
 22. Arvis G, Bensadoun R, Lecourt R et al. Value of promestriene in the treatment of postmenopausal urination disorders. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1986;81(12):727-729.
 23. Wolf GP, Cacheleu R. Disturbi secondari in seguito a cancro ginecologico. *Tratto da Revue Francaise de Gynecologie e d'Obstetrique* 1983 n 3.
 24. Wurch Th, Lumbroso M, Becker JF. Individuazione dell'assenza di effetti sistemici del promestriene impiegato a dosi elevate. *Gynecologie* 1988;39:101-103.
 25. Moore Dh, Chasseaud LF, Darragh A et al. The percutaneous absorption and excretion of promestriene in rats and humans. *Steroids* 1983;41:15-21.
 26. Crandall C. Vaginal estrogen preparations: a review of safety and efficacy for vaginal atrophy. *J Womens Health* 2002;11:857-877.
 27. Henriksson L, Stjernquist M et al. A one-year multicenter study of efficacy and safety of continuous, low dose, estradiol-releasing vaginal ring in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital aging. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:85-92.
 28. Nachtigall LE. Clinical trial of estradiol vaginal ring in the United States. *Maturitas* 1995;22(Suppl):43-47.
 29. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753-757.
 30. Ponzone R, Biglia N, Jacomuzzi ME et al. Vaginal oestrogen therapy after breast cancer: is it safe? *Eur J Can* 2005;41:2673-2681.
 31. Labrie F, Cusan L, Gomez JL et al. Effect of one week treatment with vaginal estrogen preparations on serum estrogen levels in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:30-36.
 32. The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:606-616.
 33. Santen RJ, Pinkerton JV, Conaway M et al. Treatment of urogenital atrophy with low dose estradiol: preliminary results. *Menopause* 2002;9:179-187.
 34. North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2007;14:355-369.
 35. American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Hormone Therapy. Genitourinary tract changes. *Obstet Gynecol* 2004;104:56S-61S.
 36. Nachtigall LE. Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril* 1994;61:178-180.
 37. Jeffcoate TN A, Woodcock AS. Premalignant conditions of the vulva, with particular reference to chronic epithelial dysplasias. *BMJ* 1961;2:127-134.
 38. New nomenclature for vulvar disease. *Obstet Gynecol* 1976;47:122-124.
 39. Lynch PJ, Moyal-Barrocco M, Bogliatto F, Micheletti L, Scurry J. 2006 ISSVD classification of vulvar dermatoses: pathologic subsets and their clinical correlates. *J Reprod Med* 2007;51:3-9.
 40. Olsson A, Selva-Nayagam P, Oehler MK. Postmenopausal vulval disease. *Menopause Int* 2008;14:169-172.
 41. Jones RW, Scurry J, Neill S, MacLean AB. Guidelines for the follow up of women with vulvar lichen sclerosus in specialist clinics. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:496.e1-3.
 42. Neil SM, Tatnall FM, Cox NH. British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2002;147:640-649.
 43. Ball SB, Wojnarowska F. Vulvar dermatoses: lichen sclerosus, lichen planus, and vulval dermatitis/lichen simplex chronicus. *Semin Cutan Med Surg* 1998;17:182-188.
 44. Moyal-Barracco M, Edwards L. Diagnosis and therapy of anogenital lichen planus. *Dermatol Ther* 2004;17:38-46.