SOREAL®

A NAME FOR YOUR PAIN

Guida pratica all'interpretazione del test genetico di predisposizione alla Vulvodinia

Autore. Prof. Filippo Murina

Responsabile del Servizio di Patologia del Tratto Genitale Inferiore e Centro Menopausa U.O. di Ginecologia ed Ostetricia - Ospedale V. Buzzi-Università degli Studi di Milano Direttore Scientifico Associazione Italiana Vulvodinia

POLO GGB

GENOMICS · GENETICS · BIOLOGY

Introduzione

La vulvodinia è una condizione complessa e multifattoriale, caratterizzata da dolore cronico nell'area vulvare senza una causa clinicamente identificabile. Recenti progressi nella ricerca scientifica suggeriscono che fattori genetici possono contribuire significativamente alla predisposizione individuale a sviluppare alterazioni coinvolte nella patologia.
SoReal si presenta come un innovativo strumento di analisi basato sul calcolo del rischio poligenico (Polygenic Risk Score, PRS), capace di offrire informazioni preziose sulla predisposizione genetica associata a specifici aspetti biologici potenzialmente correlati allo sviluppo dei disturbi legati alla vulvodinia. Attraverso l'integrazione di dati genetici con modelli statistici avanzati, SoReal consente di valutare il rischio individuale in modo personalizzato e mirato.
Questa guida fornisce un approfondimento sull'utilizzo di SoReal, illustrandone le caratteristiche, i vantaggi e il valore clinico nella comprensione e gestione dei fattori di rischio genetici legati alla vulvodinia, promuovendo un approccio più consapevole e personalizzato alla gestione della malattia.

La Vulvodinia

Vulvodinia: gli aspetti fisiopatologici.

La vulvodinia è una condizione caratterizzata da una sintomatologia dolorosa persistente a carico della regione vulvare, in assenza di manifestazioni clinicamente evidenziabili od evidenti patologie che ne giustifichino la presenza. Sebbene non vi siano studi epidemiologici globali di prevalenza, valutazioni in singoli paesi indicano che la vulvodinia può interessare fino al 16% delle donne, rappresentando una condizione frequente, molto debilitante e trascurata. I disturbi possono coinvolgere l'intera area dei genitali esterni femminili, oppure interessare specifiche aree della vulva. Nell'80% dei casi la malattia è localizzata al vestibolo, l'ingresso alla vagina, con la definizione di vestibolodinia (VBD).
Nella VBD i disturbi sono sovente provocati, ossia legati alla stimolazione, toccamento o trazione dell'area vestibolare. In una rilevante percentuale di casi le pazienti con VBD possono lamentare dolore e difficoltà nei rapporti sessuali (dispareunia medio-introitale), che talora può rappresentare il disturbo prevalente. La sintomatologia da alterata nocicezione può essere riferita come bruciore, dolore, irritazione, fitta, "puntura di spillo", etc. Le donne con VBD sovente non tollerano nulla che tocchi o stimoli sfregando la regione vulvare, come la biancheria intima molto aderente, lo stare sedute per periodi prolungati, l'andare in bicicletta o l'accavallare le gambe.

La seconda forma maggiormente prevalente di vulvodinia è quella generalizzata (10% ca dei casi) dove i disturbi sono spesso spontanei, ossia non legati alla provocazione, coinvolgenti gran parte della vulva, poco definibili come estensione ed a possibile irradiazione al perineo, regione perianale e radice delle cosce.
La VBD e la vulvodinia generalizzata non rappresentano l'evoluzione di gravità ed estensione della medesima forma, piuttosto due differenti pattern di malattia con una specifica connotazione fisiopatologica.
La VBD è la variante di vulvodinia per la quale sono disponibili la maggior parte degli studi clinico-sperimentali, come pure l'evidenza di differenti trattamenti.

La diagnosi di vulvodinia è pertanto di esclusione, ossia sospettabile in assenza di manifestazioni morfologicamente evidenti della regione vulvare, ed una valutazione clinica ben condotta consente di confermarne l'esistenza. Nella VBD, il toccamento dell'area vestibolare con l'apice di un cotton (swab test) provoca dolore/bruciore di variabile entità, fenomeno neuro fisiopatologico definibile allodinia, dove uno stimolo che solitamente non crea disagio come il toccamento è invece in grado di evocare l'eccesso di nocicezione.
L'alterata percezione dolorifica riflette una modificazione delle terminazioni nervose vestibolari che appaiono addensate e superficializzate, con le connotazioni della sensibilizzazione periferica tipica delle sindromi da dolore neuropatico.
Le fibre nervose variano il proprio assetto discriminatorio della nocicezione per ripetuti insulti neuroinfiammatori, causati primariamente da mediatori di origine mastocitaria o da accumulo di citochine ad azione flogistica.
Inoltre, il discomfort della VBD è sovente associato ad un grado variabile di iperattività della muscolatura del pavimento pelvico. Il prolungato pattern di alterazione muscolare induce una ridotta perfusione, un ipertono e lo sviluppo di trigger points muscolari dolorosi da ricercare nell'esame obiettivo di queste pazienti. I fasci muscolari maggiormente coinvolti sono quelli del pubococcigeo, rendendo più evidente la definizione di dispareunia medio-in-

troitale.
Quello che appare sempre più chiaro è che la VBD non è una singola malattia ma differenti condizioni patologiche, dove più fattori concorrono nel raggiungere l'end-point di modificare l'assetto delle terminazioni nervose vestibolari ed alterare il pattern di contrattilità della muscolatura del pavimento pelvico.
Lo sviluppo della VBD è correlato ad una sovrapposizione nel tempo di differenti trigger factors (infezioni vulvovaginali, alterazioni ormonali, allergie, aspetti genetici, vulnerabilità psicologica, etc.) con un "peso" ed una "predominanza" differente in ogni singola paziente. Infatti, oltre il 35% delle donne con VBD hanno in anamnesi vulvovaginiti ricorrenti di tipo micotico o batterico, come pure infezioni delle vie urinarie ripetute.

Vulvodinia: gli aspetti genetici.

Uno studio di popolazione basato su un'analisi genealogica ha evidenziato una significativa componente ereditaria nelle donne affette da VBD sottoposte a vestibulectomia. I risultati hanno mostrato una maggiore prevalenza di questa condizione tra le parenti di primo grado, suggerendo un possibile contributo genetico nella predisposizione alla vulvodinia. Questo dato sottolinea l'importanza di indagini più approfondite sull'ereditarietà familiare e sul ruolo di specifici fattori genetici o epigenetici che potrebbero influenzare l'insorgenza e la severità della malattia, aprendo nuove prospettive per la diagnosi precoce e approcci terapeutici personalizzati. Ulteriori evidenze hanno correlato la presenza di polimorfismi genici nelle pazienti con VBD in associazione ad una predisposizione allo sviluppo di infezioni vulvovaginali ricorrenti, ad un'alterata risposta infiammatoria ed a un'aumentata sensibilità al dolore (recettori TRPV e recettori per gli oppioidi endogeni).

Vulvodinia: gli aspetti ormonali.

Un importante filone di ricerca è correlato ad alterazioni del trofismo vestibolare in un cluster numericamente importante di pazienti con VBD.
Il vestibolo vaginale, grazie alla sua elevata concentrazione di recettori ormonali estrogenici e androgenici, è particolarmente sensibile alle variazioni ormonali sistemiche e locali.
Gli estrogeni e gli androgeni, oltre a contribuire al mantenimento di un adeguato spessore della mucosa, favoriscono l'elasticità e la lubrificazione tissutale. La riduzione o l'inadeguato assorbimento vestibolare di uno o entrambi questi ormoni, sia per motivi fisiologici (come menopausa o disfunzioni endocrine) sia iatrogeni (come l'uso di contraccettivi ormonali), può compromettere la funzione della mucosa vestibolare in soggetti geneticamente predisposti. Studi ecografici su pazienti con VBD hanno confermato un assottigliamento del tessuto vestibolare, che potrebbe spiegare parte dei sintomi di dolore e bruciore riportati da queste donne. Parallelamente, l'alterazione genetica dei recettori androgenici, osservata in donne che utilizzavano specifici contraccettivi ormonali, suggerisce un meccanismo molecolare che compromette la risposta tissutale agli androgeni, aggravando la fragilità e la disfunzione del tessuto. Questi risultati pongono l'accento su come l'interazione tra predisposizione genetica e variazioni ormonali indotte da farmaci possa giocare un ruolo cruciale nella patogenesi della VBD. Tutti questi elementi fanno ipotizzare lo sviluppo di un ulteriore superficializzazione delle terminazioni nervose vestibolari che accentua la nocicezione e la vulnerabilità a stimoli infettivi ed irritativi.

Vulvodinia: l'approccio terapeutico.

L'approccio terapeutico alla vulvodinia deve essere personalizzato e profilato in relazione alle caratteristiche di ogni singola paziente. La vulvodinia, infatti, può essere il risultato finale o l'espressione comune di numerosi processi patologici, al punto che un'unica strategia medica può essere inadeguata ad affrontare tutti i casi che si presentano in consultazione. Pertanto, un algoritmo standard di cura non è percorribile per tutte le pazienti, mentre appare vincente una strategia multimodale costruita sulla base di alcuni punti fermi che riflettano le caratteristiche anamnestiche, sintomatologiche e legate all'esame obiettivo (es. trofismo vestibolare e pattern della muscolatura pelvica). I possibili target di cura possono essere la riduzione dei fattori scatenanti (trigger) e degli stimoli irritativi, il blocco della nocicezione periferica e dell'inibizione centrale, il trattamento delle disfunzioni del pavimento pelvico associate e delle complicanze psicosessuali della sindrome dolorosa. La riduzione dei fattori innescanti e precipitanti comporta la prevenzione di infezioni e infiammazioni, con l'uso ad esempio di antimicotici sistemici per ridurre la Candida, oppure tramite l'impiego di principi attivi come la palmitoiletanolamide (PEA)che agiscono in modo antagonista sulla degranulazione mastocitaria, riducendo la liberazione di fattori infiammatori. La stimolazione nervosa elettrica transcutanea (Transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS) è una tecnica che consente di effettuare una neuromodulazione attraverso uno stimolo elettrico innocuo ed indolore. Si è dimostrato che la TENS può essere efficace nella cura della VBD per la sua capacità di inibire la sensibilizzazione periferica e centrale, ma è essenziale utilizzare parametri di stimolazione appropriati e validati. Farmaci orali quali l'amitriptilina e la gabapentina o pregabalina, sono sovente prescritti nella vulvodinia per la loro capacità di inibire il re-uptake dei neurotrasmettitori implicati nei processi di sensibilizzazione nervosa. I pochi studi che ne hanno valutato l'efficacia sono prevalentemente correlati alla gestione della vulvodinia generalizzata ed al dolore spontaneo. La terapia fisico riabilitativa delle disfunzioni pelviche è imprescindibile in caso di ipertono muscolare, elemento disturbante in presenza di dispareunia medio-introitale. Le tecniche manuali come il rilassamento miofasciale, rilassamento dei trigger point e mobilizzazione dei tessuti molli, sono molto utili soprattutto per le pazienti con dispareunia medio-introitale. Il lavoro deve esser eseguito da personale preparato e competente, dove l'ostetrica ed il fisioterapista sono figure di primaria importanza.Numerosi sono i prodotti topici proposti ed utilizzati nel tempo per la cura della vulvodinia (es. anestetici locali, amitriptilina, preparati omonali,etc.). Sebbene queste terapie topiche siano controverse con risultati contrastanti e talora fonte di possibile accentuazione della malattia, oggi uno studio multicentrico ha dimostrato l'utilità di un preparato topico a base di spermidina, molecola endogena in grado di stimolare il trofismo cellulare in associazione ad una modulazione dell'infiammazione.

Il Test SoReal: background

Il genoma umano è costituito dal materiale genetico completo di un organismo, ovvero tutto il DNA contenuto nel nucleo di ogni cellula. Il genoma contiene circa tre miliardi di paia di basi organizzate in geni, che sono sequenze codificanti per le proteine ed in sequenze codificanti che generano RNA funzionali ma che non codificano per proteine (es. RNA ribosomiale). Il polimorfismo è una variazione genetica che non altera la funzione del prodotto genico, ma che nell'ambito della normalità è responsabile di variazioni nei livelli e nella funzione di una proteina. Questo può indurre variazioni senza effetto, variazioni innocue oppure alterazioni che di fatto possono creare una tendenza a sviluppare una malattia. La presenza di un polimorfismo non è una condizione né necessaria né sufficiente per determinare l'insorgenza di una malattia, ma ne rappresenta un aumentato rischio di svilupparla a seguito dell'esposizione a determinati stimoli epigenetici (ambientali, farmacologici, ormonali, etc.).

SoReal è un test basato sul calcolo del rischio poligenico di sviluppare la VBD in relazione all'alterazione di alcuni aspetti ormonali in un cluster specifico di pazienti affette dalla malattia. Il rischio poligenico è una misura della predisposizione genetica di un individuo a sviluppare una determinata malattia o condizione, calcolata sulla base dell'effetto combinato di molteplici varianti genetiche comuni, ciascuna con un impatto individuale relativamente piccolo. Questa valutazione si ottiene tramite un punteggio poligenico (Polygenic Risk Score, PRS), che integra il contributo cumulativo di queste varianti (polimorfismi), identifica-te attraverso studi di associazione genomica (GWAS). Il rischio poligenico può fornire informazioni utili per comprendere la probabilità relativa di sviluppare una malattia in confronto alla popolazione generale, aiutando a identificare individui ad alto rischio che potrebbero beneficiare di interventi preventivi, diagnosi precoci e specifici approcci di cura.
SoReal è stato messo a punto in base ai risultati di uno studio caso-controllo riguardo le caratteristiche degli ormoni sessuali e dei loro recettori in un gruppo di pazienti con VBD. In particolare, il trial ha consentito di valutare il PRS tra i casi (donne con VBD) ed i controlli per tratti fenotipici quantitativi vestibolari riguardanti gli ormoni ed i relativi recettori, come pure di analizzare le correlazioni significative nei casi confrontando i PRS nei riguardi dei livelli ormonali e relativi recettori e parametri clinico-strumentali.

Lo studio ha consentito di evidenziare:

- Una predisposizione genetica nei casi di VBD rispetto ai controlli ad alti livelli del recettore del progesterone, oltre ad un'associazione a bassi valori di Neurometer®, strumento che misura la sensibilità delle terminazioni nervose vestibolari, indicando una maggiore sensibilità al dolore prolungato.
- Nelle pazienti con VBD un ridotto spessore della mucosa vestibolare, valutato ecograficamente, si è correlato ad una predisposizione genetica a bassi livelli di testosterone ed a bassi livelli di recettori degli estrogeni.
- Nelle pazienti con VBD, una predisposizione genetica ad alti livelli di prolattina ha trovato corrispondenza a bassi valori della soglia di percezione dello stimolo delle terminazioni nervose vestibolari, misurata tramite Neurometer®, indicando che bassi valori di Neurometer® indicano una aumentata sensibilità a dolore acuto e dolore prolungato.
- Nelle pazienti con VBD una predisposizione genetica ad alti livelli del recettore dei mineralcorticoidi è stata associata a bassi valori di Neurometer®, indicando una maggiore sensibilità al dolore prolungato.

Elemento importante è che non tutte le pazienti avevano contemporaneamente tutte le alterazioni geniche rilevate, ma queste potevano presentarsi in modo isolato od a variabile associazione in ogni soggetto con VBD preso in esame.

Il Test SoReal: Domande e Risposte

A chi è indicato eseguire il test?

SoReal è un test basato sul calcolo del rischio poligenico di sviluppare la VBD in relazione alla variazione di alcuni ormoni, primariamente sessuali ed ai loro recettori, dove l'alterata funzione si evidenzia in sede vestibolare (espressione fenotipica). La conseguenza clinica è un deficit del trofismo, ed una possibile azione nocicettiva indiretta (superficializzazione delle terminazioni nervose) e diretta (maggiore sensibilità delle fibre nervose).

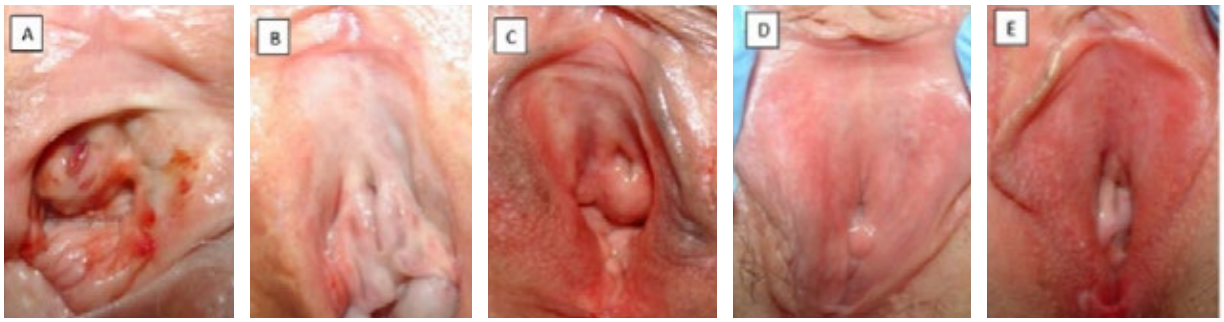
Le donne candidate all'esecuzione del test sono quelle che presentano almeno una delle seguenti condizioni:

- Donne con diagnosi di Vestibolodinia (VBD) con swab test positivo, bruciore/dolore prevalentemente provocato in sede vestibolare, dispareunia in area medio-introitale in assenza di manifestazioni clinicamente evidenziabili che giustifichino la sintomatologia

- Pazienti con VBD che presentino modificazioni morfologiche vestibolari compatibili con una condizione di alterato trofismo. Per una valutazione clinica del trofismo vestibolare può essere utilizzato il vestibular trophic health (VeTH) test validato che analizza cinque parametri:
    1. Petecchie: ectasie vascolari con aree micro-ecchimotiche puntiformi o confluenti.
    2. Pallore: insolito e rilevante pallore della mucosa.
    3. Assottigliamento: riduzione dello spessore della mucosa rispetto a quella adiacente delle piccole labbra, con maggiore evidenza del disegno vascolare e possibili aree di erosione.
    4. Secchezza: riduzione delle secrezioni, con un'umidità minore o assente.
    5. Eritema: localizzate o diffuse aree di arrossamento vestibolare.

Ad ogni parametro viene attribuito uno score crescente di gravità da 0 a 3 (0=assente; 1=lieve; 2=moderato; 3=severo), la cui somma porta a identificare uno score totale di VeTH che può variare da 0 a 15, dove quanto più basso è il valore**,** tanto migliore è il trofismo vestibolare. La corretta identificazione del VeTH può essere facilitata dalla consultazione dell'applicazione gratuita **WeCare** che consente di comparare il quadro morfologico della paziente con un database di immagini di riferimento.

We-Care | Vulva and Vagina early Evaluation tool



A= Petecchie
B= Pallore
C= Assottigliamento
D= Secchezza
E= Eritema (modificato da Murina et al. Validation of a clinical tool for vestibular trophism in postmenopausal women, Climacteric-2023)

Una correlazione tra l'entità dei sintomi (bruciore/dolore, dispareunia e secchezza) e lo score del VeTH ha consentito di clusterizzare le pazienti in relazione alla gravità dell'alterato trofismo vestibolare:

- VeTH < di 3 = normale trofismo vestibolare
- VeTH ≥ 3 ma ≤ 5 = alterazione del trofismo vestibolare di lieve entità
- VeTH >5 ma ≤ 7 = alterazioni del trofismo vestibolare di media entità
- VeTH < di 7 = alterazioni del trofismo vestibolare di severa entità

- Pazienti con VBD che presentino un'alterazione del ciclo mestruale conseguente ad una persistente disfunzione ovulatoria (oligomenorrea-amenorrea), ad eccezione delle donne con diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). In particolare, se è presente un BMI < di 19 ed un menarca tardivo, entrambe condizioni di rischio nella produzione, conversione ed assorbimento ormonale.

- Pazienti con VBD che assumano contraccettivi ormonali, in particolare a basso contenuto estrogenico o con progestinici a profilo anti-androgenico, maggiormente in caso di correlazione cronologica tra l'assunzione del preparato e la comparsa dei sintomi, oltre alla presenza di alterazioni del trofismo vestibolare (VeTH ≥ 3).

Progestinici	Antiestrogenico	Estrogenico	Androgenico	Antiandrogenico	Glucocorticoide	Antimineralcorticoide
Clormadinone	+	–	–	+	+	–
Ciproterone acetato	+	–	–	++	+	–
Dienogest	+/-	+/-	–	+	–	–
Drospirenone	+	–	–	+	–	+
Deso/Etonogestrel	+	–	+	–	–	–
Gestodene	+	–	+	–	+	+
Levonorgestrel	+	–	+	–	–	–
Medrossiprogesterone acetato	+	–	+/-	–	+	–
Nomegestrolo acetato	+	–	–	+/-	–	–
Noretisterone	+	+	+	–	–	–
Norelgestromin	+	–	+	–	–	–
Norgestimato	+	–	+	–	–	–
Progesterone	+	–	–	+/-	+	+

Attività biologiche relative dei progestinici. ++ molto efficace; + efficace; +/– poco efficace; – inefficace.

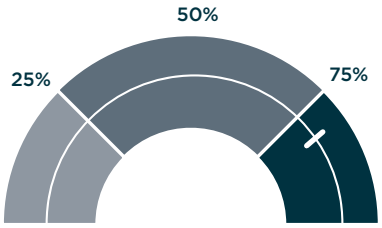
- Donne con familiarità per vulvodinia, con presenza della malattia in parenti di primo e secondo grado (mamma, figlie e sorelle) al fine di individuare precocemente soggetti a rischio di sviluppo della VBD, per limitare l'evoluzione della patologia o correggere eventuali approcci di cura inadeguati (es. scelta contraccettivo appropriato).

Come interpretare il test?

SoReal fornisce un'analisi del rischio poligenico correlato a varianti geniche (polimorfismi) di alcuni ormoni e recettori, rilevanti nella patogenesi della VBD in un cluster rilevante di pazienti affette dalla malattia. I risultati del test indicano una predisposizione a BASSI, NORMALI od ALTI livelli dei seguenti ormoni o recettori:

Componente 1 del recettore del progesterone
Componente 2 del recettore del progesterone
Testosterone totale

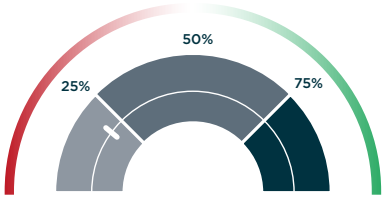
Recettore degli estrogeni
Prolattina
Recettore di mineralcorticoidi



Livelli Alti

Componente 1 e 2 del recettore Progesterone

La componente 1 e 2 del recettore del progesterone è una proteina che regola la risposta al progesterone. L'ormone è importante nella regolazione del ciclo mestruale, ma gioca un ruolo rilevante nel mantenimento del trofismo, oltre ad avere un'azione anti-nocicettiva diretta quando i livelli sono adeguati. Una predisposizione genetica ad alti livelli di tali recettori potrebbe indicare una vulnerabilità a bassi livelli di progesterone.



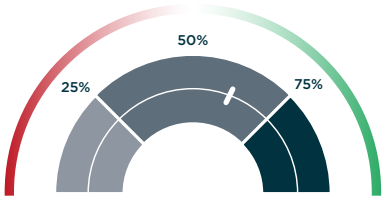
Ridotto trofismo della mucosa vestibolare e possibile aumento della sensibilità al dolore

Livelli Bassi

Aumentato trofismo della mucosa vestibolare e possibile riduzione della sensibilità al dolore

Livelli di Testosterone

Il testosterone è fondamentale anche per la salute della donna, con azioni fisiologiche in tutto l'organismo e, in particolare, in sede vestibolare, dove è coinvolto nel trofismo, nella lubrificazione e sensibilità delle terminazioni nervose. La correlazione osservata tra bassi livelli di testosterone e ridotto spessore della mucosa vestibolare può indurre un alterato trofismo aumentandone la sensibilità e vulnerabilità a sollecitazioni meccaniche, infettive ed allergiche.



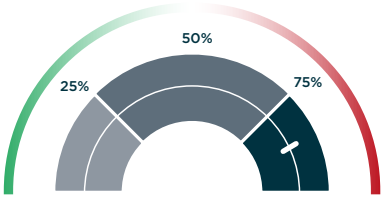
Ridotto trofismo della mucosa vestibolare e possibile aumento della sensibilità al dolore

Livelli Normali

Aumentato trofismo della mucosa vestibolare e possibile riduzione della sensibilità al dolore

Recettore per gli Estrogeni

I recettori degli estrogeni sono proteine che modulano l'attività degli estrogeni a livello dell'apparato riproduttivo. La loro attività promuove la proliferazione ed il trofismo dei tessuti del tratto genitale inferiore. Pertanto, in caso di predisposizione genetica a bassi livelli dei recettori degli estrogeni, si accentua la possibilità di modificazioni trofiche involutive in sede vestibolare.



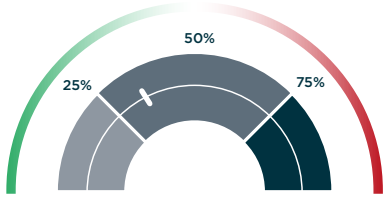
Ridotta sensibilità al dolore acuto e prolungato

Livelli Normali

Aumentata sensibilità al dolore acuto e prolungato

Livelli di Prolattina

La prolattina è un ormone con molteplici funzioni fisiologiche, principalmente associate a processi riproduttivi femminili. Svolge inoltre un ruolo di regolazione in varie funzioni metaboliche, endocrine e immunitarie. Inoltre, è stata ampiamente dimostrata una correlazione importante tra alti livelli di prolattina e la genesi ed il mantenimento del dolore neuropatico. Pertanto, in caso di predisposizione genetica ad alti livelli di prolattina, è possibile che si verifichi un aumento della sensibilità al dolore acuto e prolungato.



Ridotta sensibilità al dolore acuto e prolungato

Livelli Alti

Aumentata sensibilità al dolore acuto e prolungato

Recettore per i Mineralcorticoidi

L'aldosterone è il principale rappresentante dei mineralcorticoidi, una classe di ormoni steroidei coinvolti nell'equilibrio idrosalino del nostro organismo. Recentemente, alterazioni nei suoi livelli sono state associate a disordini di natura ginecologica, caratterizzanti un incremento dell'infiammazione. Il suo ruolo nella genesi dei processi infiammatori è legato all'attivazione dei recettori dei mineralcorticoidi (MR) localizzati sulla membrana dei leucociti mononucleari (MNL) e dei macrofagi.

Cosa fare dopo aver interpretato l'esito il test?

I risultati ottenuti con il test **SoReal** possono essere di supporto nella scelta terapeutica, atta a migliorare il trattamento del dolore in donne con VBD, andando ad individuare predisposizioni genetiche ad alterati livelli di ormoni e loro recettori, potenziali fattori coinvolti nella manifestazione dei sintomi della vulvodinia, con particolare riferimento alle modificazioni del trofismo della mucosa vestibolare ed alla sensibilità delle terminazioni nervose. La comprensione di tali meccanismi genetici e ormonali apre nuove prospettive terapeutiche, consentendo di sviluppare trattamenti mirati, come l'uso di modulatori dei recettori ormonali o terapie sostitutive personalizzate, per correggere gli squilibri molecolari alla base della VBD. Questo approccio basato sulla medicina di precisione rappresenta un promettente passo avanti nella gestione di una condizione spesso invalidante e difficilmente trattabile con terapie standardizzate.

Nello specifico, in caso di:

1. ***Predisposizione alti livelli della componente 1 e 2 del recettore Progesterone*** può essere razionale una supplementazione topica vestibolare con progesterone, migliorando sia il trofismo vestibolare che agendo con un'azione anti-nocicettiva.

Approccio pratico: applicazione topica vestibolare di Progesterone vegetal origin 3% in Pentravan. Utile l'aggiunta di spermidina topica in gel nella posologia di 1 appl. al vestibolo a dì alterni per almeno 2 mesi, al fine di sinergizzare l'azione trofica e di riduzione dell'infiammazione messa in atto dagli altri preparati utilizzati.

2. ***Predisposizione a bassi livelli di testosterone*** può essere razionale una supplementazione topica vestibolare con testosterone, migliorando il trofismo vestibolare, la lubrificazione e la modulazione delle terminazioni nervose.

   - **Approccio pratico:** Applicazione topica vestibolare di Testosterone vegetal origin 0,6% in Pentravan. Utile l'aggiunta di spermidina topica in gel nella posologia di 1 appl. al vestibolo a dì alterni per almeno 2 mesi, al fine di sinergizzare l'azione trofica e di riduzione dell'infiammazione messa in atto dagli altri preparati utilizzati.

3. ***Predisposizione a bassi livelli di recettore degli estrogeni*** che sperimentalmente si è correlata ad un ridotto spessore della mucosa vestibolare valutato ecograficamente, può essere razionale una supplementazione topica vestibolare con estriolo. L'estriolo topico agisce principalmente a livello del tessuto su cui viene applicato, come la mucosa vaginale e vestibolare, senza un'ulteriore metabolizzazione, migliorandone la biodisponibilità e l'efficacia. Questo elemento lo rende meno incline a stimolare tessuti sensibili agli estrogeni, come l'endometrio e la mammella e sebbene abbia un'attività estrogenica più debole rispetto all'estradiolo e da preferire a quest'ultimo per un miglior profilo di efficacia e sicurezza.

   - **Approccio pratico:** La scelta della concentrazione e la formulazione dell'estriolo può essere modulata in relazione all'entità dell'alterazione trofica vestibolare valutata tramite lo score del VeTH:
     - VeTH > di 3 ma ≥ di 5: applicazione topica vestibolare di estriolo 0.005% in gel
     - VeTH > di 5: applicazione topica vestibolare di estriolo 0,05% in Pentravan.

     Utile l'aggiunta di spermidina topica in gel nella posologia di 1 appl. al vestibolo a dì alterni per almeno 2 mesi, al fine di sinergizzare l'azione trofica e di riduzione dell'infiammazione messa in atto dagli altri preparati utilizzati.

4. ***Predisposizione ad alti livelli di prolattina*** può essere razionale ad una supplementazione sia sistemica oppure topica con cabergolina. La cabergolina è un farmaco agonista dei recettori per la dopamina e, come tale, è in grado di imitarne gli effetti biologici. In particolare, agisce sui recettori D2 (recettori dopaminergici di tipo 2) localizzati sulle

   cellule deputate al rilascio di prolattina. In relazione al dimostrato effetto pro-neuropatico ed alla prova di una produzione locale di prolattina, può essere utile usare in associazione principi attivi che riducano l'iperattivazione delle terminazioni nervose e modulino la neuroinfiammazione, come il cannabidiolo (CBD) o la palmitoiletanolamide (PEA), agendo in sinergia con la cabergolina nella limitazione degli effetti della predisposizione ad alti livelli di prolattina.

   - **Approccio pratico:**
     - Cabergolina 0.5 mg cpr (1/2 cpr due volte la settimana)
     - Applicazione topica vestibolare di cabergolina

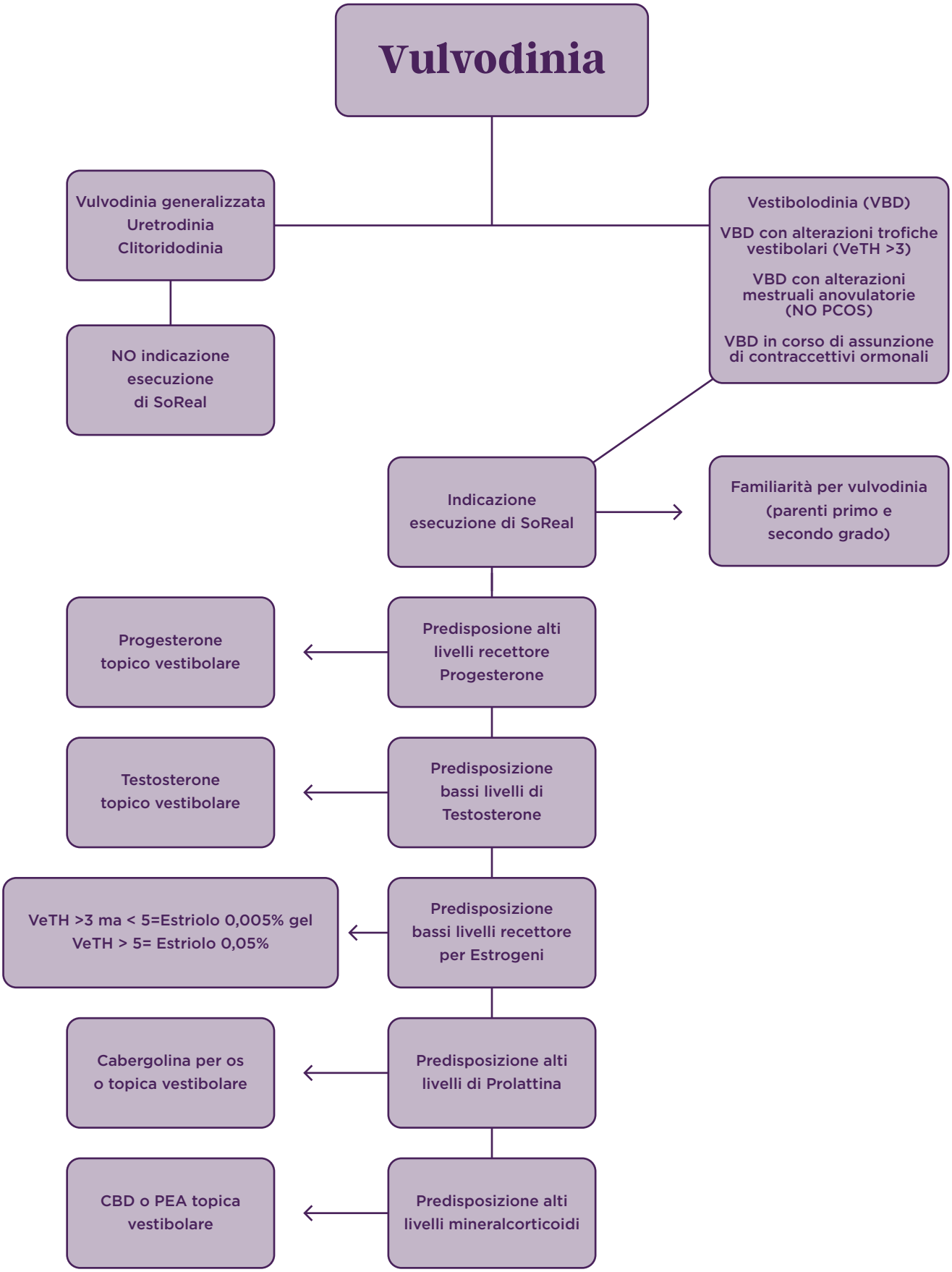
   Utile l'aggiunta di spermidina topica in gel nella posologia di 1 appl. al vestibolo a d*ì* alterni per almeno 2 mesi, al fine di sinergizzare l'azione trofica e di riduzione dell'infiammazione messa in atto dagli altri preparati utilizzati.

5. ***Predisposizione genetica ad alti livelli del recettore dei mineralcorticoidi*** che si è correlata a bassi valori di Neurometer®, indicando una maggiore sensibilità al dolore prolungato, può essere razionale all'utilizzo di preparati che riducano la neuroinfiammazione come la PEA ed il CBD.

   - **Approccio pratico:** applicazione vestibolare di CBD 3% e/o PEA in formulazione Pealiquitech™. Utile l'aggiunta di spermidina topica in gel nella posologia di 1 appl. al vestibolo a d*ì* alterni per almeno 2 mesi, al fine di sinergizzare l'azione trofica e di riduzione dell'infiammazione messa in atto dagli altri preparati utilizzati.

Il Test SoReal: Flow-chart pratica di gestione del test

SoReal è un test di predisposizione genetica alle alterazioni ormonali della vulvodinia, rappresentando uno strumento innovativo per individuare la suscettibilità genetica di un individuo allo sviluppo di questa condizione dolorosa e invalidante. La sua implementazione nella pratica clinica consente di personalizzare la gestione della paziente, integrando dati genetici con valutazioni cliniche e terapeutiche. La flow-chart include schemi di cura personalizzati basati sui risultati del test, con indicazioni per interventi preventivi, terapie mirate (come modulatori ormonali o farmaci che agiscono sui recettori alterati), e supporto multidisciplinare per una gestione globale della condizione.


Vulvodinia
Vulvodinia generalizzata
Uretrodinia
Clitoridodinia
NO indicazione
esecuzione
di SoReal
Vestibolodinia (VBD)
VBD con alterazioni trofiche vestibolari (VeTH >3)
VBD con alterazioni mestruali anovulatorie (NO PCOS)
VBD in corso di assunzione di contraccettivi ormonali
Indicazione
esecuzione di SoReal
Familiarità per vulvodinia
(parenti primo e
secondo grado)
Progesterone
topico vestibolare
Predisposione alti
livelli recettore
Progesterone
Testosterone
topico vestibolare
Predisposizione
bassi livelli di
Testosterone
VeTH >3 ma < 5=Estriolo 0,005% gel
VeTH > 5= Estriolo 0,05%
Predisposizione
bassi livelli recettore
per Estrogeni
Cabergolina per os
o topica vestibolare
Predisposizione alti
livelli di Prolattina
CBD o PEA topica
vestibolare
Predisposizione alti
livelli mineralcorticoidi

Riferimenti bibliografici

- F. Murina, C. Fochesato, et Al. Evaluation of polygenic risk scores for hormones and receptors levels in patients with vestibulodynia: a case-control study-Journal Sex Medicine 2025- DOI: 10.1093/ jsxmed/ qdae201
- Bornstein J, Goldstein AT, Stockdale CK, et al. 2015 ISSVD, ISSWSH, and IPPS Consensus Terminology and Classification of Persistent Vulvar Pain and Vulvodynia. J Sex Med. 2016;13(4):607-12.
- Harlow BL, Kunitz CG, Nguyen RH, Rydell SA, Turner RM, MacLehose RF. Prevalence of symptoms consistent with a diagnosis of vulvodynia: population-based estimates from 2 geographic regions. Am J Obstet Gynecol. 2014; 210(1):40.e1-8.
- Graziottin A, Murina F, Gambini D, Taraborrelli S, Gardella B, Campo M; VuNet Study Group. Vulvar pain: The revealing scenario of leading comorbidities in 1183 cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020;252:50-55.
- Pukall CF, Goldstein AT, Bergeron S, Foster D, Stein A, Kellogg-Spadt S, et al. Vulvodynia: Definition, prevalence, impact, and pathophysiological factors. J Sex Med 2016;13(3):291-304.
- Tomalty D, Giovannetti O, Magliocchetti S, Williams A, Hannan J, Komisaruk B, et al. Characterizing the innervation of the vulvar vestibule and the immunohistochemical features of neuroproliferative vestibulodynia. J Sex Med. 2023; 20(6):716-731.
- Meister MR, Sutcliffe S, Ghetti C, Chu CM, Spitznagle T, Warren DK, et al. Development of a standardized, reproducible screening examination for assessment of pelvic floor myofascial pain. Am. J. Obstet. Gynecol. 2019; 220, 255.e1–255.e9.
- Morgan TK, Allen-Brady KL, Monson MA, Leclair CM, Sharp HT, Cannon-Albright LA. Familiarity analysis of provoked vestibulodynia treated by vestibulectomy supports genetic predisposition. Am. J. Obstet. Gynecol. 2016; 214,e609.e1–7.
- Gerber, S., Bongiovanni, A. M., Ledger, W. J., & Witkin, S. S. Interleukin-1beta gene with vulvar vestibulitis syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003; 107(1), 74–77.
- Babula, O., Danielsson, I., Sjoberg, I., Ledger, W. J., & Witkin, S. S. Altered distribution of mannose-binding lectin alleles at exon I codon 54 in women with vulvar vestibulitis syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2004; 191(3), 762–766.
- Murina F, Graziottin A, Felice R, Di Francesco S. Coital pain in the elderly: could a low dose estriol gel thrill the vulvar vestibule? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;207:121-124.
- Murina F, Torraca M, Graziottin A, Nappi RE, Villa P, Cetin I. Validation of a clinical tool for vestibular trophism in postmenopausal women. Climacteric. 2023;26(2):149-153.
- Murina F, Barbieri S, Lubrano C, Cetin I. Vestibular Mucosa Thickness Measured by Ultrasound in Patients Affected by Vestibulodynia: A Case-Control Study. Sex Med. 2021;9(2):100320.
- Murina F, Graziottin A, Toni N, Schettino MT, Bello L, Marchi A, Del Bravo B, Gambini D, Tiranini L,Nappi RE. Clinical Evidence Regarding Spermidine-Hyaluronate Gel as a Novel Therapeutic Strategy inVestibulodynia Management. Pharmaceutics. 2024 Nov 12;16(11):1448.