

INDICE

CAPITOLO 1

Microambiente vulvare pag. 16

CAPITOLO 2

Lesioni elementari pag. 28

CAPITOLO 3

Lichenificazione pag. 40

CAPITOLO 4

Atrofia genitale pag. 48

CAPITOLO 5

Lichen sclerosus pag. 62

CAPITOLO 6

Lichen sclerosus vulvare infantile pag. 106

CAPITOLO 7

Iperplasia a cellule squamose pag. 118

CAPITOLO 8

Lichen simplex chronicus pag. 122

CAPITOLO 9

Lichen ruber planus pag. 144

CAPITOLO 10

Terapie di supporto agli steroidi pag. 164

Microambiente vulvare

Aspetti del microambiente vulvare

La vulva, essendo una regione di confine, possiede un microambiente unico, influenzato da vari fattori esogeni ed endogeni che possono modificare l'espressione morfologica delle diverse patologie. Le modificazioni che si verificano in quest'area sono principalmente legate alla posizione anatomica e alla struttura stessa di questo organo.

Embriogenesi dei genitali femminili

Di estrema importanza è la derivazione embriologica dei vari organi e tessuti, che subiranno dall'azione ormonale modificazioni assai diverse.

In sintesi l'origine embriologica delle strutture genitali femminili, nella quali si ha la presenza di tutti e tre i foglietti germinativi del disco embrionale primitivo, è la seguente.

Ectoderma (foglietto esterno): tubercolo genitale (pieghe di tessuto formatesi da ciascun lato della cloaca e riunitesi anteriormente sulla linea mediana).

Rappresenta l'epitelio di rivestimento di monte di Venere, perineo, periano, grandi e piccole labbra (rigonfiamenti labio-scrotali), clitoride e vestibolo esterno.

Mesoderma (foglietto intermedio): dotti paramesonefrici del Muller.

Derivano da una solcatura craniale di entrambe le creste urogenitali. Sono due cordoni mediani verticali e simmetrici che, prolungandosi in senso cranio-caudale, vanno a fondersi insieme dando origine a salpingi, utero, 3/4 superiori della vagina, tessuto connettivo, tessuto mucoso della vagina.

Nel punto in cui i due dotti di Muller fusi insieme raggiungono il seno urogenitale sottostante, si forma una sporgenza nel lume di questo, detta tubercolo di Muller. A tale livello nello sviluppo si posizionerà l'imene sottofor-

ma di una plica anulare che separa l'abbozzo della vagina dal seno urogenitale.

Endoderma (foglietto interno): seno urogenitale (porzione anteriore della cloaca).

Segue uno sviluppo caudo-craniale e dà origine a vestibolo vulvare, quarto inferiore della vagina, porzione fibro-muscolare, uretra distale.

Gli organi di derivazione endodermica fanno parte del Valt (Vulvovaginal-associated lymphoid tissue) che è uno dei tessuti linfoidi associati al Malt (Mucosa-associated lymphoid tissue, vedi box 1).

Caratteristiche anatomiche della vulva

La regione vulvare si distingue per la sua costituzione anatomica, suddivisibile in tre aree istologiche principali:

- aree cutanee vere e proprie, caratterizzate da zone pilifere (grandi labbra e pube);
- aree di transizione cutaneo-mucosa, che comprendono piccole labbra e regione perianale;
- aree mucose come il vestibolo, la vagina e l'ano.

La sintomatologia e l'aspetto delle lesioni possono variare sensibilmente a seconda delle differenti aree anatomiche coinvolte.

Modificazioni fisiologiche della vulva legate all'età

L'aspetto peculiare della vulva **nel neonato** è dovuto all'azione degli estrogeni placentari. La vulva appare edematosa, con grandi e piccole labbra gonfie. Il vestibolo è rosato e umido, mentre l'imene può essere protruso. Una secrezione vaginale evidente, talvolta striata di sangue, è l'effetto della stimolazione passiva da parte degli estrogeni; tale fenomeno si arresta generalmente tra il 15esimo e il 20esimo giorno di vita (fig. 1).

Durante l'infanzia, la vulva subisce uno sviluppo armonioso (figg. 2 e 3).

Durante la pubertà si sviluppano le caratteristiche sessuali secondarie. Le piccole labbra crescono e protrudono, mentre le grandi labbra e il clitoride aumentano di volume. Anche il monte di Venere si ingrandisce, spingendo la porzione anteriore delle grandi labbra lontano dall'osso pubico, così che queste diventino parallele al suolo in posizione eretta.



Figura 1
Vulva neonatale.
Si noti il turgore dei tessuti dovuto agli estrogeni materni



Figura 2
Vulva infantile. Sono già presenti tutte le strutture. Il clitoride appare incappucciato



Figura 3
Vulva infantile. Aspetto eritematico del vestibolo



Figura 4
Vulva adolescenziale. Si noti la mancanza di cheratina del solco interlabiale. Il clitoride è ben formato, le piccole labbra abbozzate. Il vestibolo appare eritematico



Figura 8
Ipoplasiavulvare
in paziente di anni 34.
Si noti la riduzione
delle piccole labbra
e la ristrettezza
dell'introito



Figura 9
Ipoplasiavulvare
in paziente di 24 anni. Le piccole
labbra appaiono appena
abbozzate, il clitoride
è ridotto



Figura 10
Ipoplasiavulvare
in paziente di 22 anni. L'introito
appare ridotto e non
è presente il clitoride
(agenesia)

Lichenificazione

Prima di introdurre le varie forme di dermatosi e dermatiti, è necessario illustrare il quadro clinico della lichenificazione (nota anche come lichen simplex cronico secondario). La lichenificazione è una iperplasia reattiva benigna dell'epidermide. Si manifesta come un ispessimento della pelle causato dal prurito. Clinicamente appare come una placca leggermente prominente, piatta, di colore biancastro o brunastro rispetto alla pelle circostante, con margini a volte netti e a volte sfumati verso la pelle normale. La cute sembra ispessita con una superficie opaca e reticolare a causa di solchi cutanei profondi (figg. 1 e 2). Quando il derma e l'ipoderma partecipano a questo meccanismo reattivo di ispessimento, si parla di "pachidermia" (fig. 3).

Il quadro clinico e anatomopatologico della lichenificazione può essere secondario a qualsiasi altra lesione pruriginosa preesistente.

Tuttavia, a scopo educativo, distingueremo tre principali cause e, di conseguenza, tre fondamentali aspetti clinici:

- **lichen simplex cronico** o neurodermite (figg. 4 e 5);
- **dermatite atopica** (fig. 6);
- **eczema allergico cronico**, noto anche

come dermatite irritativa-allergica da contatto cronica (figg. 7 e 8).

Non dobbiamo però dimenticare che la lichenificazione può comparire come complicazione di numerose forme di dermatosi e dermatiti nelle quali ritroviamo il circolo vizioso prurito-grattamento. Alcuni esempi di queste complicazioni sono: lichen sclerosus (fig. 9), psoriasi (figg. 10 e 11), dermatite seborroica (fig. 12), candidiasi cronica (fig. 13) e nei traumatismi meccanici inveterati.

È importante sottolineare che, quando la lichenificazione è sufficientemente evidente è praticamente impossibile determinare la causa, utilizzando solo l'esame clinico vulvare. In questi casi, solo un'accurata raccolta anamnestica del paziente e l'osservazione di altre parti del corpo può risolvere il dubbio.

Per quanto riguarda l'approccio terapeutico, il trattamento della lichenificazione deve precedere il trattamento della dermatosi sottostante. La terapia specifica è la stessa adottata per altre forme di lichenificazione come verrà ampiamente trattato nel capitolo relativo al lichen simplex cronico o neurodermite di Vidal.



Figura 10
Vasta area di psoriasi lichenificata che si estende alla coscia destra



Figura 11
Psoriasi lichenificata. La diagnosi è stata resa possibile dalle lesioni tipiche su altre aree del corpo



Figura 12
Lichenificazione estesa in un quadro di dermatite seborroica. La diagnosi è stata resa possibile dall'anamnesi e dall'osservazione del cuoio capelluto



Figura 13
Candidosi cronica con lichenificazione della vulva. La diagnosi è stata resa possibile dall'osservazione del quadro tipico della candida sui solchi crurali e sulle cosce

Lichenificazione in paziente di 47 anni affetta da lichen simplex cronico. Si notano peli tronchi e segni di ipercheratosi



Lichenificazione con evidente presenza di pachidermizzazione in paziente di 65 anni



Lichen sclerosus

Definizione di lichen sclerosus

Il lichen sclerosus vulvare è una dermatite infiammatoria cronica, mediata dai linfociti T, che può manifestarsi in individui di tutte le età. Ha un impatto rilevante sulla qualità della vita a causa dei sintomi che provoca e delle alterazioni strutturali che può determinare. Si stima che interessi l'1-3% della popolazione generale, anche se la prevalenza esatta non è ancora nota. Analogamente ad altre dermatiti autoimmuni, l'eziologia del lichen sclerosus, rimane poco chiara. Gli studi che analizzano le associazioni tra il lichen sclerosus e le altre malattie sistemiche sono limitati da campioni di piccole dimensioni, errori metodologici e fattori confondenti. Se ben preparati, i medici riescono a diagnosticare e trattare il lichen sclerosus prima che si verifichino alterazioni strutturali significative o neoplasie, prevenendo così complicazioni che in passato hanno afflitto molte donne.

Storia della patologia

La condizione oggi nota come lichen sclerosus fu descritta per la prima volta nella letteratura medica nel 1885 da August Breisky, un ginecologo originario di Praga, che la definì "kraurosi vulvare". La descrizione includeva sintomi come prurito vulvare e segni clinici di depigmentazione bianca, atrofia, riduzione delle dimensioni delle labbra, incappucciamento del clitoride, oltre al restringimento dell'introito vaginale.

Nel corso del tempo sono stati adottati e poi abbandonati diversi termini per indicare il lichen sclerosus, tra cui leucoplachia, distrofia vulvare, malattia delle macchie bianche e lichen sclerosus et atrophicus. Il lichen sclerosus è una condizione cronica mediata dai linfociti T che coinvolge la pelle delle aree genitali e talvolta extragenitali, colpendo individui di qualsiasi genere ed età. Nelle donne, può interessare la vulva, il perineo, l'ano, le pieghe



Figura 2
Paziente di 57 anni.
Macula della regione
clitoridea



Figura 3
Paziente di 53 anni.
Piccola macula
biancastra della regione
clitoridea



Figura 4
Giovane paziente con
placca biancastra della
regione sottoclitoridea



Figura 5
Paziente di 41 anni.
Iniziale incappucciamento
del clitoride. Si noti
la placca della regione
sovracclitoridea



Figura 6
Paziente di 53 anni.
Iniziale coinvolgimento
della forchetta



Figura 7
Paziente di 60 anni.
Placca madreperlacea
della regione sopra
clitoridea



Figura 24
Completo appiattimento
dei rilievi vulvari in un
lichen sclerosus avanzato



Figura 25
Lichen sclerosus
avanzato.
Si nota il completo
appiattimento
dei rilievi vulvari

Lichen sclerosus

**Lichen sclerosus avanzato
in paziente di 73 anni, già
in terapia con farmaci di
tipo emoliente e nutriente**



Lichen sclerosus ipertrofico

Questa forma clinica è caratterizzata da un ispessimento delle aree colpite. Le piccole labbra e la regione periclitorida tendono a diventare esuberanti, mantenendo però una forma liscia e regolare. Istologicamente, ciò corrisponde a una maggiore deposizione di collagene con ispessimento dell'area di ialinizzazione del derma (fig. 39). Al contrario, altre forme presentano una ipercheratosi bianca, rugosa e irregolare che copre la sclerosi.

Le insidie diagnostiche riguardano anche l'iperplasia dell'epitelio vulvare, inclusa quella atipica (fig. 40). L'aspetto istologico dell'iperplasia delle cellule squamose senza atipia o con lieve atipia associata al lichen sclerosus provoca un processo iperreattivo e non specifico, dovuto a un epitelio traumatizzato (a causa del prurito). Al contrario, la presenza di atipie da moderate a severe (neoplasia intraepiteliale vulvare) indica una trasformazione neoplastica iniziale che può evolvere in carcinoma della vulva.

Lichen sclerosus bolloso

Questa rara forma è caratterizzata dal distacco dell'epitelio vulvare dal derma, con tipiche

lesioni bollose contenenti materiale sieroso-ematico o residui erosivi piuttosto dolorosi. L'evento patogenetico che caratterizza questa forma di lichen è rappresentato da un'intensa condizione infiammatoria con danno cellulare e degenerazione idropica, che colpisce lo strato basale, con conseguente scollamento della giunzione dermoepidermica (fig. 41)

Lichen sclerosus ecchimotico

Non è raro riscontrare lesioni ecchimotiche puntiformi di colore rosso-violaceo all'interno del lichen sclerosus o nelle aree circostanti. In altri casi, le rotture vascolari dermiche simili a emorragie diventano predominanti nel quadro della sclerosi (figg. 42 e 43).

Tra le forme infantili, possono sorgere problemi di diagnosi differenziale in presenza di violenza sessuale.

Complicanze

Sovrainfezioni

La perdita delle difese fisiologiche, dovuta alla mancanza del film lipidico, la macerazione, l'insufficiente chiusura delle piccole labbra e le lesioni da grattamento, possono



Figura 39
Lichen sclerosus ipertrofico.
Si noti l'ipertrofia delle piccole labbra dovuta a ialinosi del derma



Figura 40
Ipercheratosi bianca,
spessa e rugosa in lichen
sclerosus. Il rischio
di atipie è elevato



A

Figura 41
Voluminosa bolla
in lichen sclerosus
in paziente anziana.
In B si possono notare
le erosioni dovute
alla rottura delle bolle
e la destrutturazione
della architettura vulvare
(residui di eosina
in periferia)



B

Schema utilizzato dal Centro studi di patologia vulvare di Roma

Inizio: mometasone 1% topico la mattina. Olio ozonizzato la sera prima di coricarsi. ASU D3 due compresse al giorno per via orale

Dopo 30/60 giorni: mometasone 1% a giorni alterni la mattina. Olio ozonizzato alternato a crema antiossidante la sera. Per bocca ASU D3 una compressa al giorno.

Ottenuta la risoluzione della componente ipercheratosica si potrà scalare la crema al cortisone sostituendola con prodotti naturali "cortison like" come curcuma, boswelvia o altro. La terapia antiossidante e ristrutturante va continuata per lunghi periodi.

Per stabilizzare i risultati sono a disposizione ormai presidi di terapia fisica come il laser frazionato CO₂ o il laser a erbio. Le terapie

iniettive a base di acido ialuronico con polinucleotidi danno ottimi risultati.

Per migliorare il trofismo e l'ossigenazione dei tessuti si sono avuti buoni risultati anche con l'ozonoterapia.

Uso degli esosomi in medicina rigenerativa

Per quanto riguarda la medicina rigenerativa che utilizza il tessuto autologo, oltre al Prp in uso già da anni, gli esosomi derivati da cellule staminali mesenchimali autologhe del tessuto adiposo rappresentano un approccio innovativo per la cura dell'atrofia da lichen sclerosus genitale.

Il trattamento si basa sulle proprietà antinfiammatorie, immunomodulanti e rigenerative degli esosomi, mirate a ridurre l'infiammazione cronica, prevenire la progressione della

Grave atrofia dopo trattamento di lichen sclerosus in paziente di 41 anni



Terapia e miglioramento di lichen sclerosus in paziente di 54 anni



Lichen simplex chronicus

Il lichen simplex chronicus, noto anche come neurodermite circoscritta (o di Vidal) e psicodermite, affonda le sue radici cliniche nelle intuizioni di Charcot, che per primo introdusse il legame tra sistema nervoso e manifestazioni cutanee, e nelle successive definizioni di Brocq e Vidal. Sebbene la letteratura utilizzi spesso il termine neurodermite, la nostra scuola predilige la dicitura "psicodermite", ritenendola più appropriata per descriverne l'eziopatogenesi; infatti, mentre il prefisso "neuro" si riferisce genericamente alle patologie del sistema nervoso centrale, questa condizione deriva principalmente da disturbi di natura psichica, riflettendo il ruolo determinante dei fattori psicologici nella sua insorgenza e nel suo mantenimento. Il nucleo patogenetico della malattia risiede nel circolo vizioso prurito-grattamento, un meccanismo che distingue nettamente que-

sta patologia dal lichen sclerosus e dal lichen ruber planus. A differenza di questi ultimi, che hanno una base autoimmune o infiammatoria sistemica, il lichen simplex chronicus non presenta tali origini, ma è il risultato diretto di un processo psicosomatico reattivo; l'uso del termine psicodermite permette quindi di evitare confusioni semantiche con gli altri tipi di lichen, chiarendo la natura eziologica del disturbo, pur prevedendo nel testo l'utilizzo sinergico di tutta la terminologia storica e scientifica di riferimento.

La psicodermite è una dermatosi infiammatoria cronica definita da ispessimento e lichenificazione della cute, esito di un grattamento persistente e localizzato. Questa condizione è particolarmente frequente in ambito vulvare, dove interessa circa il 30-40% dei casi osservati.

Manifestazioni cliniche

La malattia può colpire diverse parti del corpo. Dal punto di vista dermatologico, si caratterizza per la convergenza di minuscole papule appiattite di colore biancastro tipicamente grandi quanto la punta di uno spillo (fig. 1). Queste papule tendono a formare una o più macchie rotonde, trapezoidali o lineari. Inoltre le papule si concentrano al centro della macchia, che appare grigio-rossastra (lichenificazione primaria). In questo caso, le scanalature cutanee si accentuano, facen-

do assumere alla cute l'aspetto di un mosaico o selciato grezzo, di aspetto biancastro o rossastro (fig. 2).

Le scanalature appaiono più evidenti ai margini della macchia, che assume una colorazione rossastra o giallo-brunastra e un aspetto a mosaico o selciato molto leggero (fig. 3).

Stadio acuto

Nella fase acuta, la lesione elementare della vulva si presenta come un eritema, spesso accompagnato da edema e lesioni da grattamento (figg. 4 e 5).

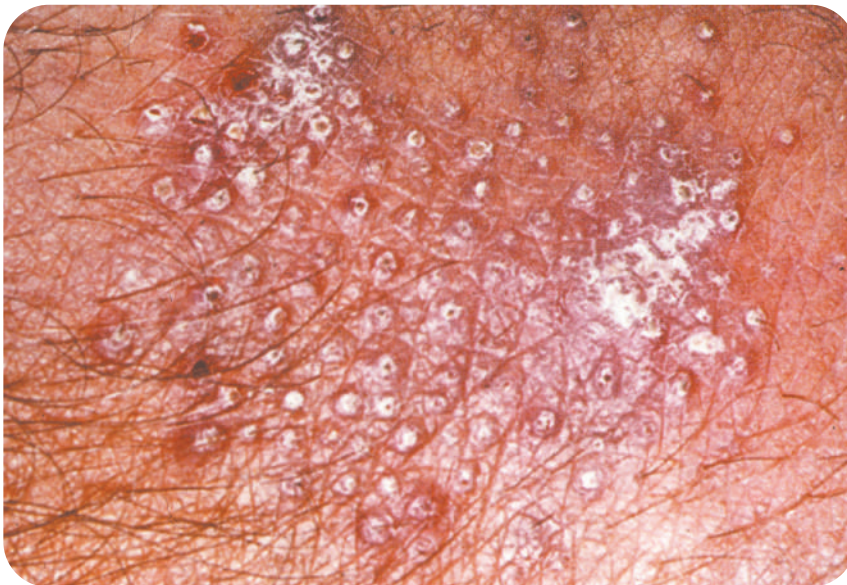


Figura 1
Neurodermite.
Lesione elementare:
minuscole papule
biancastre confluenti

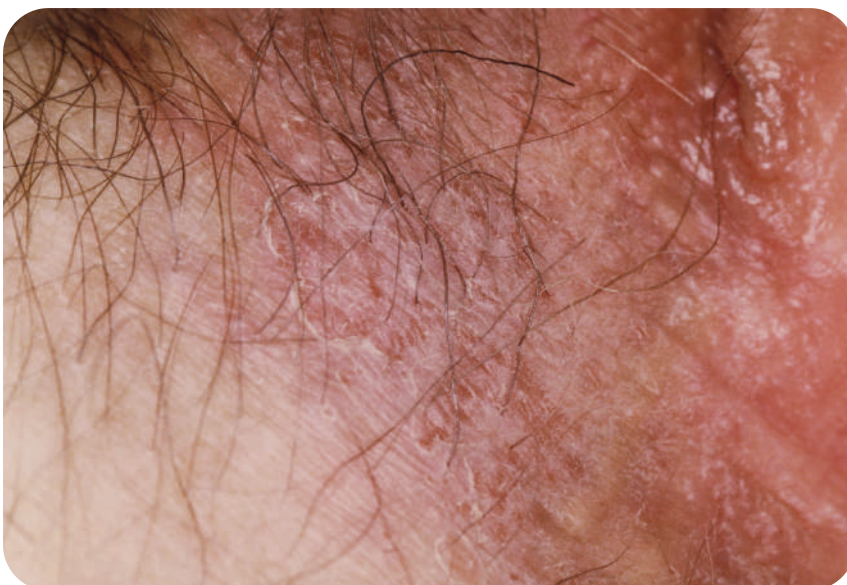


Figura 2
Neurodermite.
Lesione elementare
complessa: immagine
di selciato grezzo



Figura 3
Neurodermite.
Lesione elementare
complessa: mosaico
bianco-rossastro leggero



Figura 4
Neurodermite.
Paziente di 58 anni.
Le grandi labbra appaiono
edematose ed eritematose
con lesioni da grattamento
e iniziale lichenificazione
biancastra



Figura 5
Neurodermite.
Paziente di 38 anni.
L'area perianale appare
eritematosa con lesioni
da grattamento e parziale
lichenificazione della
cute. Un condiloma
è presente nella zona
dell'orifizio anale

Lichen ruber planus

Il lichen ruber planus è una dermatosi infiammatoria cronica che interessa, in particolare, la mucosa (orale e vaginale), nonché la cute.

Infatti, la localizzazione vulvo-vaginale è frequentemente associata a lesioni cutanee simultanee e lesioni della mucosa orale. Attualmente, in letteratura non esistono dati concordanti sull'incidenza della patologia. Tuttavia, si stima che l'incidenza vari tra lo 0,5% e il 5% dei pazienti che si presentano presso centri specializzati in patologie vulvari.

Eziopatogenesi

Il lichen ruber planus è una malattia infiammatoria cronica, di natura presumibilmente autoimmune, che coinvolge la cute, le mucose, le unghie e talvolta il cuoio capelluto. La sua patogenesi è complessa e multifattoriale, caratterizzata da una risposta immunitaria cellulo-mediata diretta principalmente contro i cheratinociti basali della giunzione dermo-epidermica.

Meccanismi patogenetici principali

Ruolo delle cellule T

I linfociti T, in particolare le sottopopolazioni CD8+, svolgono un ruolo cruciale nella distruzione dei cheratinociti. Queste cellule si accumulano nel derma papillare e, in seguito, migrano verso l'epidermide, attivandosi in risposta a un antigene sconosciuto esposto dai cheratinociti basali.

L'infiltrato linfocitario è prevalentemente composto da T helper (CD4+) nel derma superficiale e T citotossici (CD8+) nell'epidermide.

Stress ossidativo e risposta ai danni cellulari

I cheratinociti colpiti mostrano sovraespressione di molecole di stress, come le proteine da shock termico (HSP), che possono agire come autoantigeni o favorire la presentazione antigenica alle cellule T. Ciò porta all'attivazione dei linfociti e alla distruzione dei cheratinociti.



Figura 1
Lichen planus.
Lesione elementare.
Papule piane luventidi
colore rosso vivo che
confluiscono in placche



Figura 2
Lichen planus.
Lesione elementare.
Estese placche rosse
dei solchi genitocrurali
e delle cosce



Figura 3
Lichen planus della bocca.
Lesione elementare.
Placca biancastra
reticolare del solco
alveolare sinistro

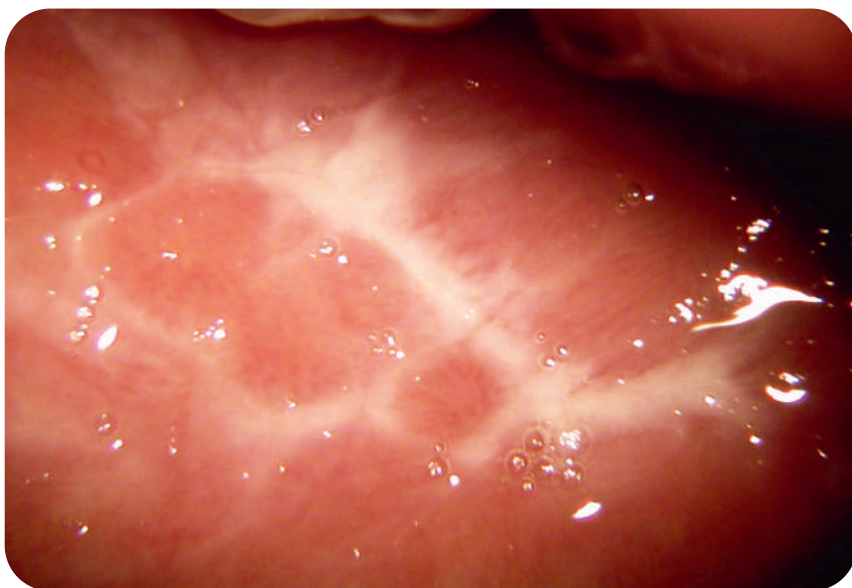


Figura 4
Lichen planus vulvare.
Lesione elementare.
Reticolo di Wickham
del vestibolo

Forme cliniche vulvari

Si possono distinguere diverse forme cliniche:

- forma papulare della pelle, caratterizzata da elementi circoscritti, papulari o a placca nelle regioni cutanee;
- forma papulo-reticolare della mucosa, che presenta piccole papule reticolari biancastre (piccole labbra e vestibolo);
- lichen planus iperplastico, tipico delle lesioni elementari che tendono a convergere, formando una placca leucoplasica;
- lichen planus erosivo, una condizione eritematosa o pseudo-erosiva (mucosa vestibolare);
- lichen planus diffuso o avanzato e atrofizzante, che prevede il coinvolgimento dell'intera vulva (vestibolo e vagina), con atrofia e stenosi (conglomerazioni, aderenze).

Varianti clinico-morfologiche delle lesioni vulvari

Forma cutanea papulare

Questa forma è generalmente localizzata sulla pelle vulvare. Il sintomo principale è il prurito, anche se non sono rari i casi asin-

tomatici. Si tratta di una forma benigna che tende a guarire spontaneamente, lasciando alcune aree iperpigmentate. Di solito, non si osservano né atrofia né cambiamenti strutturali delle prominenze anatomiche vulvari (figg. 5 e 6).

Lesione mucosale papulo-reticolare

Questa è la forma più comune della lesione vulvare, caratterizzata dalla comparsa di piccole papule ipercheratosiche biancastre che tendono a convergere, formando un reticolo o piccole placche (figg. 7-9).

Lichen planus iperplastico

In questa variante, le lesioni elementari leucocerotiche si estendono e convergono, formando una placca leucoplasica con superficie biancastra e rugosa, sovrapposta a uno strato mucosale generalmente doloroso.

La diagnosi in questi casi è complicata, poiché è difficile distinguere tra lichen sclerosus, iperplasia cellulare squamosa e carcinoma in situ (fig. 10).

Lichen planus erosivo

Caratterizzato da uno strato mucosale eritematoso-erosivo o pseudo erosivo a livello del

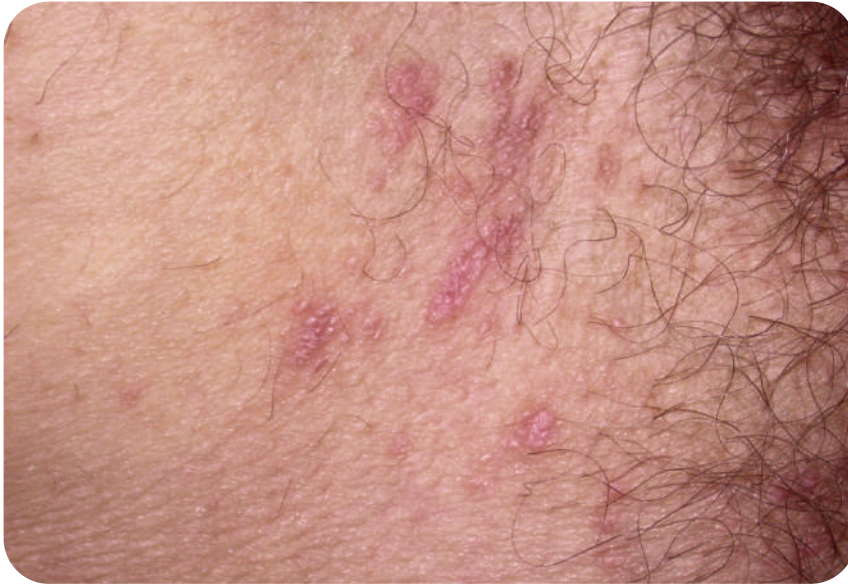


Figura 5
Lichen planus
in paziente di 68 anni.
Tipiche placche
della coscia destra



Figura 6
Lichen planus vulvare
in paziente di 40 anni.
Si noti l'estesa placca del
solco interlabiale destro.
Si notano ancora residui
di eosina sui peli



Figura 7
Lichen planus vulvare
in paziente di 50 anni.
Tenue placca biancastra
del vestibolo posteriore
sinistro