

# Wulwodynia – patogeneza, diagnostyka i obecne możliwości terapii

## *Vulvodynia: pathogenesis, diagnosis and current treatment possibilities*

Nina Rybak, Diana Mazurek, Jan Kotarski

I Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie;  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jan Kotarski

Przeгляд Menopauzalny 2012; 1: 36–40

### Streszczenie

Mianem wulwodynii określa się przewlekłe dolegliwości bólowe zlokalizowane w obrębie sromu, występujące bez uchwytnej przyczyny i widocznych zmian skórno-słuzówkowych. Ból ma najczęściej charakter pieczenia, kłucia, mrowienia i może występować samoistnie lub pod wpływem normalnie niebolesnych bodźców, jak np. dotyk czy badanie ginekologiczne. Choroba dotyka zazwyczaj kobiety młode i aktywne seksualnie, powodując znaczne obniżenie ogólnej jakości życia i problemy we współżyciu płciowym. Wyróżnia się dwa podtypy choroby: wulwodynię właściwą oraz westybulodynię. Patofizjologia tego schorzenia wciąż pozostaje niejasna. Wśród możliwych przyczyn rozważa się przewlekły stan zapalny, zaburzenia immunologiczne, zaburzenia kurczliwości mięśni dna miednicy. Wśród kobiet chorych na wulwodynię stwierdzono częstsze niż w ogólnej populacji występowanie przewlekłej kandydiazy pochwy i sromu, nawracających infekcji dróg moczowych, a także innych przewlekłych zespołów bólowych i alergicznych chorób skóry. Rozpoznanie wulwodynii opiera się głównie na dokładnie zebranych wywiadzie oraz stwierdzeniu nieobecności uchwytnej zmian na sromie w badaniu fizykalnym. Kryteria rozpoznania zostały zaproponowane w 1987 r. przez Friedricha. W leczeniu kobiet chorych na wulwodynię stosuje się metody farmakologiczne, jak podawanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, gabapentyny lub pregabaliny, miejscowo 5-procentową lidokainę, wspomagając rehabilitację mięśni dna miednicy, *biofeedback* i terapię behawioralną. Ważne jest także leczenie współistniejących infekcji sromu i pochwy oraz unikanie czynników mogących nasilać dolegliwości. W przypadkach opornych na leczenie należy rozważyć procedury inwazyjne, jak blokadę nerwu sromowego lub westybulektomię chirurgiczną czy laserową.

**Słowa kluczowe:** wulwodynia, patogeneza, diagnostyka, terapia.

### Summary

Vulvodynia is a syndrome of chronic pain localized in vulva, occurring without any distinct reason and visible mucocutaneous alterations. The pain is most often described as burning, stinging, tingling and it can occur spontaneously or be provoked by ordinarily non-painful stimuli such as for example touch or gynecological examination. This condition affects usually young sexually active women resulting in a significant decrease in the general quality of life and sexual dysfunction. Two subsets of this disorder are distinguished: generalized and localized vulvodynia. Pathophysiology of this condition remains unclear, possible causes considered include chronic inflammatory process, immunologic changes and altered pelvic floor musculature contractility. Among women with vulvodynia a higher prevalence of chronic vulvovaginal candidiasis, recurrent urinary tract infections as well as other chronic pain syndromes and allergic skin disorders are observed. The diagnosis of vulvodynia depends mostly on a careful history and physical examination confirming lack of specific vulvar alterations. The diagnostic criteria were proposed in 1987 by Friedrich. Treatment of vulvodynia patients includes pharmacological methods such as tricyclic antidepressants, gabapentin or pregabalin, topical 5% lidocaine, supported by the physical therapy concerning pelvic floor musculature, biofeedback and behavioral therapy. Proper treatment of coexisting vulvovaginal infections and avoiding factors, which could exacerbate the symptoms are equally important. In treatment-resistant cases, invasive procedures such as the pudendal nerve block, surgical or laser vestibulectomy should be considered.

**Key words:** vulvodynia, pathogenesis, diagnosis, treatment.

Adres do korespondencji:

Nina Rybak, I Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego, ul. Staszica 16, 20-081 Lublin

Wulwodynia jest przewlekłym zespołem bólowym o nieznanym etiologii. Charakteryzuje się ciągłym lub okresowym uczuciem dyskomfortu lub bólu, opisywanego przez pacjentki jako pieczenie, kłucie, podrażnienie, mrowienie, któremu może towarzyszyć (ale nie musi) dyspareunia. Następstwem tych dolegliwości jest zazwyczaj obniżenie ogólnej jakości życia oraz bardzo często negatywny wpływ na życie seksualne [1–5]. Pacjentki cierpiące na to schorzenie zazwyczaj odwiedzają wielu lekarzy – są długotrwale leczone z powodu infekcji bakteryjnych czy grzybiczych pochwy. Często mija kilka miesięcy lub lat zanim zostanie postawiona właściwa diagnoza.

W 2003 r. Międzynarodowe Towarzystwo Badań nad Chorobami Wulwo-waginalnymi (*International Society for the Study of Vulvovaginal Disease – ISSVD*) zdefiniowało wulwodynię jako przewlekły ból sromu występujący przy braku istotnych widocznych zmian chorobowych i wyodrębniło dwa podtypy: wulwodynię uogólnioną, zwaną również wulwodynią właściwą (ból występujący jednocześnie lub w różnym czasie w obrębie warg sromowych większych, warg sromowych mniejszych i/lub przedsionka pochwy, a nawet wżgórku łonowym, łechtaczce, odbycie, po wewnętrznej stronie ud) oraz wulwodynię zlokalizowaną, inaczej westybulodynię (dolegliwości ograniczone do przedsionka pochwy) [6]. W każdym z tych podtypów ból sromu może występować samoistnie i/lub w reakcji na bodziec, który w normalnych warunkach jest niebolesny (dotyk, ucisk, badanie ginekologiczne, stosunek płciowy itp.). Wśród czynników zaostrzających dolegliwości wymienia się noszenie obcisłej bielizny, jazdę na rowerze, długotrwałe pozostawanie w pozycji siedzącej, używanie tamponów, ekspozycję na czynniki drażniące (np. środki piorące, mydła i inne kosmetyki), doustną antykoncepcję, zwiększone stężenie szczawianów w moczu.

Rozpowszechnienie wulwodynii oceniane jest wg danych amerykańskich na 1,7–16% kobiet [1, 7–9]. Podobnych badań populacyjnych, jak dotąd, nie przeprowadzono w Polsce. Wulwodynia występuje również często u przedstawicielek rasy białej i czarnej, zwiększone ryzyko zachorowania może dotyczyć kobiet pochodzenia latynoskiego [7, 9]. Wiek pacjentek dotkniętych tym schorzeniem jest bardzo różny (zazwyczaj 20–50 lat). U ponad połowy pierwsze objawy pojawiają się po 30. r.ż., a u prawie 20% przed 20. r.ż. [2]. Przebieg choroby jest przewlekły, zazwyczaj trwa wiele miesięcy lub lat, z okresami remisji lub bez.

Etiologia wulwodynii wciąż pozostaje nieznaną, prawdopodobnie jest złożona i wieloczynnikowa. W chorobie tej występują dwie główne formy bólu sromu: hiperpatia (niski próg bólowy) oraz allodynia (czyli ból wywołany przez bodźce, które normalnie nie są bolesne). W związku z tym zaliczono wulwodynię do bólów o charakterze neuropatycznym. W przeszłości doszukiwano się przyczyn przewlekłego bólu sromu w zaburzeniach psychicz-

nych o charakterze depresji lub nerwicy, jednakże liczne badania nie potwierdziły tej teorii. U kobiet chorych na wulwodynię depresja i inne zaburzenia psychiczne występują z podobną częstością jak u kobiet zdrowych [3, 5], a ewentualne obniżenie nastroju oraz objawy zespołu depresyjnego wydają się raczej skutkiem niż przyczyną choroby. Wykluczono także molestowanie seksualne w przeszłości jako możliwą przyczynę tego typu dolegliwości [3, 10].

Wulwodynia nie jest również związana z chorobami przenoszonymi drogą płciową (*sexually transmitted diseases – STD*) [11]. W licznych badaniach potwierdzono natomiast częstsze niż w ogólnej populacji występowanie przewlekłej kandydiazy pochwy oraz nawracających infekcji dróg moczowych wśród kobiet, u których rozwinęła się wulwodynia [1, 12–14]. Wśród możliwych czynników etiologicznych wymienia się także infekcję wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus – HPV*) [15], infekcje bakteryjne (np. *Streptococcus* z grupy B) [8], czynniki hormonalne, np. doustną antykoncepcję [11], czynniki drażniące (mydła, antyseptyki, krem z fluorouracylem) [8], miejscowe leczenie destrukcyjne (laser CO<sub>2</sub>) [16], poród [8], czynniki genetyczne (występowanie podobnych dolegliwości w rodzinie) [8]. U kobiet z wulwodynią stwierdzono poza tym częstsze niż w ogólnej populacji występowanie innych zespołów bólowych: fibromialgii, zespołu jelita drażliwego [1, 13], przewlekłego bólu okolicy twarzy i jamy ustnej [17, 18], a także chorób alergicznych skóry: atopii, dermatografizmu, nadwrażliwości kontaktowej [14], co mogłoby sugerować obecność znacznie szerszych, ogólnoustrojowych zaburzeń immunologicznych, leżących u podłoża tego schorzenia.

W patogenezie wulwodynii brano pod uwagę udział wielu różnych czynników, ale – jak dotąd – nie udało się jednoznacznie ustalić, jakie mechanizmy powodują przewlekły ból sromu. Wiele kontrowersji wywołują rozważania na temat przewlekłego procesu zapalnego, który może leżeć u podłoża tej choroby. Liczni badacze udowodnili w materiale z biopsji błony śluzowej przedsionka pochwy kobiet chorych na wulwodynię obecność przewlekłego nacieku zapalnego, złożonego głównie z limfocytów T, z domieszką komórek plazmatycznych, mastocytów i zdegranulowanych mastocytów [19–21]. U znaczącej większości kobiet z wulwodynią obserwowano także hiperplazję, a w części przypadków metaplazję lub nawet łagodną dysplazję nabłonka wielowarstwowego płaskiego przedsionka pochwy [20]. W kilku innych badaniach uzyskano jednakże zupełnie odmienne wyniki i nie zaobserwowano znaczących różnic w stopniu nacieku zapalnego w błonie śluzowej pacjentek z wulwodynią w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych kobiet [22, 23]. Badacze są jednak zgodni w kwestii obecności zwiększonej ilości zakończeń nerwowych w obrębie skóry i błony śluzowej sromu kobiet chorych [22, 24, 25]. Przyczyna proliferacji włókien ner-

wowych pozostaje niejasna, być może jest ona indukowana właśnie w przebiegu procesu zapalnego, np. przy udziale substancji uwalnianych podczas degranulacji mastocytów [26].

Ważną rolę odgrywają również niewątpliwie zaburzenia immunologiczne, jakie zaobserwowano u kobiet chorych na wulwodynię. W tkankach sromu i przedstonka pochwy pacjentek stwierdzono zwiększone stężenie interleukiny 1-beta (IL-1 $\beta$ ) oraz czynnika martwicy nowotworów alfa (*tumor necrosis factor alpha* – TNF- $\alpha$ ), natomiast zmniejszoną produkcję antagonisty receptora IL-1, a także zmniejszone stężenie interferonu alfa (IFN- $\alpha$ ) [27–32]. Takie zaburzenia działają prozapalnie i mogą być związane ze zmianami neuropatycznymi prowadzącymi do przewlekłych dolegliwości bólowych. Co więcej, być może zmniejszona zdolność do ograniczania odpowiedzi immunologicznej u pacjentek z wulwodynią dotyczy nie tylko tkanek sromu, ale całego organizmu. Przemawia za tym zwiększona ogólna wrażliwość nerwowa u tych chorych (badana na obwodowych częściach ciała – proksymalnej części kończyn górnych oraz na kończynach dolnych) [33, 34] oraz częstsze występowanie w tej grupie innych przewlekłych zespołów bólowych.

Kolejnym czynnikiem rozważanym w patogenezie wulwodynii jest zwiększona kurczliwość mięśni dna miednicy. Mogą o tym świadczyć nie tylko zmiany napięcia tych mięśni zaobserwowane w badaniach klinicznych, ale także skuteczność terapii *biofeedback* w leczeniu pacjentek [35–37]. Nie ustalono jednak ostatecznie, czy zmiany te są przyczyną, czy raczej następstwem dolegliwości bólowych.

Diagnostyka wulwodynii opiera się na dokładnym zebraniem wywiadzie oraz badaniu fizykalnym. Wywiad powinien dotyczyć długości trwania dolegliwości i okoliczności związanych z ich pojawieniem się po raz pierwszy, charakteru i lokalizacji bólu, czynników nasilających i zmniejszających dolegliwości, ewentualnych innych towarzyszących objawów, stosowanego do tej pory leczenia. Kryteria rozpoznania wulwodynii zostały zaproponowane w 1987 r. przez Friedricha i są to: silny ból przy dotyku przedstonka pochwy lub próbie wprowadzenia czegoś do pochwy, nadwrażliwość na ucisk zlokalizowana w obrębie przedstonka pochwy (badana poprzez dotknięcie tej okolicy wilgotnym wacikiem) oraz objawy fizykalne ograniczone do rumienia w obrębie przedstonka pochwy o różnym nasileniu. Wymienione objawy muszą utrzymywać się przez co najmniej 6 miesięcy. W wątpliwość poddawane jest ostatnie z kryteriów Friedricha, ponieważ zaczerwienienie śluzówki przedstonka pochwy jest objawem nieswoistym, a także występującym nie we wszystkich przypadkach wulwodynii [38]. Ważne jest natomiast wykluczenie obecności innych zmian skórnych i śluzówkowych w obrębie sromu, mogących sugerować tło infekcyjne dolegliwości. Przed dokonaniem rozpoznania wulwodynii

należy wykluczyć inne schorzenia mogące objawiać się podobnie. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić m.in. alergiczne zapalenia sromu, infekcje – zwłaszcza przewlekłą kandydiazę, liszaj płaski i liszaj twardzinowy, neuralgię nerwu sromowego, pochwicę, zmiany atroficzne śluzówki, śród nabłonkową neoplazję sromu. W razie wątpliwości mogą okazać się konieczne dodatkowe badania, jak np. posiewy wydzieliny z pochwy, kolposkopia czy biopsja sromu.

Ze względu na złożoną i nie do końca poznaną patofizjologię wulwodynii nie ustalono, jak dotąd, jednej skutecznej metody leczenia. Przed rozpoczęciem terapii należy wyeliminować działanie wszelkich możliwych czynników drażniących: zalecić zmianę kosmetyków stosowanych do higieny intymnej, noszenie bawełnianej bielizny, unikanie czynności nasilających dolegliwości, jak np. jazda na rowerze, wprowadzić dietę ubogą w szczawiany. Duże znaczenie ma także rozpoznawanie i leczenie ewentualnie współistniejących z wulwodynią kandydiazy sromu i pochwy czy infekcji dróg moczowych.

Najczęściej stosuje się trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne – zwykle amitryptylinę, ale skuteczne wydają się także nortryptylina i dezypramina [39–41]. Leki te powodują redukcję dolegliwości bólowych związanych z wulwodynią w dawkach znacznie mniejszych niż stosowane w leczeniu depresji. Amitryptylinę stosuje się zwykle w dawce początkowej 10 mg, stopniowo zwiększanej do 40–60 mg/dobę. Mechanizm działania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych w różnego rodzaju bólach neuropatycznych polega głównie na blokowaniu wychwytu zwrotnego neurotransmiterów, szczególnie norepinefryny i serotoniny [42], podejrzewa się jednakże współdziałanie również innych równoległe przebiegających procesów, jak np. blokowanie receptorów nikotynowych włókien nerwowych typu C [43] czy hamowanie zależnej od receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych na makrofagach produkcji TNF- $\alpha$  [44]. W farmakoterapii wulwodynii skuteczne wydają się również gabapentyna i pregabalina, chociaż ich mechanizm działania nie został dotychczas poznany [45, 46].

W przypadku westybulodynii skuteczne może okazać się również stosowanie miejscowo 5-procentowej lidokainy [47]. U kobiet w wieku okołomenopauzalnym warto również zalecić krem z estrogenem. Terapię wulwodynii można w miarę możliwości uzupełnić także o metody wspomagające, takie jak fizjoterapia dotycząca mięśni dna miednicy, *biofeedback* czy terapia behawioralna [35–37]. W przypadkach wulwodynii opornej na leczenie zachowawcze można rozważyć zastosowanie blokady nerwu sromowego lub leczenie chirurgiczne. W przypadku westybulodynii dużą skutecznością w redukcji dolegliwości odznacza się zabieg westybulektomii, polegający na płytkim wycięciu błony śluzowej przedstonka pochwy [48–51]. Alternatywną możliwością jest przeprowadzenie podobnego zabiegu za pomocą lasera [52–53]. Ostatnio prowadzone są także badania

nad zastosowaniem w terapii wulwodynii wstrzyknięć toksyny botulinowej [54] oraz aplikowanej powierzchniowo nitrogliceryny [55].

## Piśmiennictwo

1. Arnold LD, Bachmann GA, Rosen R, Rhoads GG. Assessment of vulvodynia symptoms in a sample of US women: a prevalence survey with a nested case control study. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 128.e1-6.
2. Sadownik LA. Clinical profile of vulvodynia patients. A prospective study of 300 patients. *J Reprod Med* 2000; 45: 679-84.
3. Reed BD, Haefner HK, Punch MR, et al. Psychosocial and sexual functioning in women with vulvodynia and chronic pelvic pain. A comparative evaluation. *J Reprod Med* 2000; 45: 624-32.
4. Reed BD, Advincula AP, Fonde KR, et al. Sexual activities and attitudes of women with vulvar dysesthesia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 325-31.
5. Van Lankveld JJ, Weijnen PT, ter Kuile MM. Psychologic profiles of and sexual function in women with vulvar vestibulitis and their partners. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 65-70.
6. Moyal-Barracco M, Lynch PJ. 2003 ISSVD terminology and classification of vulvodynia: a historical perspective. *J Reprod Med* 2004; 49: 772-7.
7. Reed BD, Crawford S, Couper M, et al. Pain at the vulvar vestibule: a web-based survey. *J Low Genit Tract Dis* 2004; 8: 48-57.
8. Goetsch MF. Vulvar vestibulitis: prevalence and historic features in a general gynecologic practice population. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1609-14.
9. Harlow BL, Stewart EG. A population-based assessment of chronic unexplained vulvar pain: have we underestimated the prevalence of vulvodynia? *J Am Med Womens Assoc* 2003; 58: 82-8.
10. Edwards L, Mason M, Phillips M, et al. Childhood sexual and physical abuse. Incidence in patients with vulvodynia. *J Reprod Med* 1997; 42: 135-9.
11. Bazin S, Bouchard C, Brisson J, et al. Vulvar vestibulitis syndrome: an exploratory case-control study. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 47-50.
12. Nyirjesy P. Vulvar Vestibulitis Syndrome: A Post-infectious Entity? *Curr Infect Dis Rep* 2000; 2: 531-5.
13. Arnold LD, Bachmann GA, Rosen R, et al. Vulvodynia: characteristics and associations with comorbidities and quality of life. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 617-24.
14. O'Hare PM, Sherertz EF. Vulvodynia: a dermatologist's perspective with emphasis on an irritant contact dermatitis component. *J Womens Health Gen Based Med* 2000; 9: 565-9.
15. Umpierre SA, Kaufman RH, Adam E, et al. Human papillomavirus DNA in tissue biopsy specimens of vulvar vestibulitis patients treated with interferon. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 693-5.
16. Tschanz C, Salomon D, Skaria A, et al. Vulvodynia after CO2 laser treatment of the female genital mucosa. *Dermatology* 2001; 202: 371-2.
17. Gaitonde P, Rostrom J, Longman L, Field EA. Burning mouth syndrome and vulvodynia coexisting in the same patient: a case report. *Dent Update* 2002; 29: 75-6.
18. Zolnoun DA, Rohl J, Moore CG, et al. Overlap between orofacial pain and vulvar vestibulitis syndrome. *Clin J Pain* 2008; 24: 187-91.
19. Prayson RA, Stoler MH, Hart WR. Vulvar vestibulitis. A histopathologic study of 36 cases, including human papillomavirus in situ hybridization analysis. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 154-60.
20. Chadha S, Gianotten WL, Drogendijk AC, et al. Histopathologic features of vulvar vestibulitis. *Int J Gynecol Pathol* 1998; 17: 7-11.
21. Bornstein J, Goldschmid N, Sabo E. Hyperinnervation and mast cell activation may be used as histopathologic diagnostic criteria for vulvar vestibulitis. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58: 171-8.
22. Halperin R, Zehavi S, Vaknin Z, et al. The major histopathologic characteristics in the vulvar vestibulitis syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59: 75-9.
23. Lundqvist EN, Hofer PA, Olofsson J, Sjöberg I. Is vulvar vestibulitis an inflammatory condition? A comparison of histological findings in affected and healthy women. *Acta Derm Venereol* 1997; 77: 319-22.
24. Weström LV, Willén R. Vestibular nerve fiber proliferation in vulvar vestibulitis syndrome. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 572-6.
25. Tympanidis P, Terenghi G, Dowd P. Increased innervation of the vulvar vestibule in patients with vulvodynia. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1021-7.
26. Bornstein J, Cohen Y, Zarfati D, et al. Involvement of heparanase in the pathogenesis of localized vulvodynia. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 136-41.
27. Omoigui S. The biochemical origin of pain: the origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 2 of 3 – inflammatory profile of pain syndromes. *Med Hypotheses* 2007; 69: 1169-78.
28. Foster DC, Hasday JD. Elevated tissue levels of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha in vulvar vestibulitis. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 291-6.
29. Gerber S, Bongiovanni AM, Ledger WJ, Witkin SS. Defective regulation of the proinflammatory immune response in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 696-700.
30. Gerber S, Bongiovanni AM, Ledger WJ, Witkin SS. A deficiency in interferon-alpha production in women with vulvar vestibulitis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 361-4.
31. Foster DC, Sazenski TM, Stodgell CJ. Impact of genetic variation in interleukin-1 receptor antagonist and melanocortin-1 receptor genes on vulvar vestibulitis syndrome. *J Reprod Med* 2004; 49: 503-9.
32. Jeremias J, Ledger WJ, Witkin SS. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism in women with vulvar vestibulitis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 283-5.
33. Pukall CF, Binik YM, Khalifé S, et al. Vestibular tactile and pain thresholds in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Pain* 2002; 96: 163-75.
34. Giesecke J, Reed BD, Haefner HK, et al. Quantitative sensory testing in vulvodynia patients and increased peripheral pressure pain sensitivity. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 126-33.
35. Glazer HI, Jantos M, Hartmann EH, Swencionis C. Electromyographic comparisons of the pelvic floor in women with dysesthetic vulvodynia and asymptomatic women. *J Reprod Med* 1998; 43: 959-62.
36. McKay E, Kaufman RH, Doctor U, et al. Treating vulvar vestibulitis with electromyographic biofeedback of pelvic floor musculature. *J Reprod Med* 2001; 46: 337-42.
37. Glazer HI. Dysesthetic vulvodynia. Long-term follow-up after treatment with surface electromyography-assisted pelvic floor muscle rehabilitation. *J Reprod Med* 2000; 45: 798-802.
38. Bergeron S, Binik YM, Khalifé S, et al. Vulvar vestibulitis syndrome: reliability of diagnosis and evaluation of current diagnostic criteria. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 45-51.
39. McKay M. Dysesthetic ("essential") vulvodynia. Treatment with amitriptyline. *J Reprod Med* 1993; 38: 9-13.
40. Reed BD, Caron AM, Gorenflo DW, Haefner HK. Treatment of vulvodynia with tricyclic antidepressants: efficacy and associated factors. *J Low Genit Tract Dis* 2006; 10: 245-51.
41. Stolar AG, Stewart JT. Nortriptyline for depression and vulvodynia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 316-7.
42. Morgan V, Pickens D, Gautam S, et al. Amitriptyline reduces rectal pain related activation of the anterior cingulate cortex in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2005; 54: 601-7.
43. Freysoldt A, Fleckenstein J, Lang PM, et al. Low concentrations of amitriptyline inhibit nicotinic receptors in unmyelinated axons of human peripheral nerve. *Br J Pharmacol* 2009; 158: 797-805.
44. Sud R, Spengler RN, Nader ND, Ignatowski TA. Antinociception occurs with a reversal in alpha 2-adrenoceptor regulation of TNF production by peripheral monocytes/macrophages from pro- to anti-inflammatory. *Eur J Pharmacol* 2008; 588: 217-31.
45. Ben-David B, Friedman M. Gabapentin therapy for vulvodynia. *Anesth Analg* 1999; 89: 1459-60.
46. Jerome L. Pregabalin-induced remission in a 62-year-old woman with a 20-year history of vulvodynia. *Pain Res Manag* 2007; 12: 212-4.
47. Zolnoun DA, Hartmann KE, Steege JF. Overnight 5% lidocaine ointment for treatment of vulvar vestibulitis. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 84-7.
48. Bergeron S, Bouchard C, Fortier M, et al. The surgical treatment of vulvar vestibulitis syndrome: a follow-up study. *J Sex Marital Ther* 1997; 23: 317-25.
49. Bohm-Starke N, Rylander E. Surgery for localized, provoked vestibulodynia: a long-term follow-up study. *J Reprod Med* 2008; 53: 83-89.
50. Goetsch MF. Surgery combined with muscle therapy for dyspareunia from vulvar vestibulitis: an observational study. *J Reprod Med* 2007; 52: 597-603.
51. McCormack WM, Spence MR. Evaluation of the surgical treatment of vulvar vestibulitis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 86: 135-8.

52. Leclair CM, Goetsch MF, Lee KK, Jensen JT. KTP-nd:YAG laser therapy for the treatment of vestibulodynia: a follow-up study. *J Reprod Med* 2007; 52: 53-8.
53. Reid R, Omoto KH, Precop SL, et al. Flashlamp-excited dye laser therapy of idiopathic vulvodynia is safe and efficacious. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1684-1701.
54. Yoon H, Chung WS, Shim BS. Botulinum toxin A for the management of vulvodynia. *Int J Impot Res* 2007; 19: 84-7.
55. Walsh KE, Berman JR, Berman LA, Vierregger K. Safety and efficacy of topical nitroglycerin for treatment of vulvar pain in women with vulvodynia: a pilot study. *J Gend Specif Med* 2002; 5: 21-7.