

# Trattamento dell'atrofia vaginale in menopausa con laser a CO<sub>2</sub> frazionato microablattivo. Una nuova possibile alternativa.

Pablo González Isaza, M.D. - Pereira, Colombia.

Specialista in Ginecologia e Ostetricia

Esperto in Chirurgia Laser e Chirurgia Ricostruttiva del Pavimento Pelvico

Membro dell'International Urogynecological Association (IUGA)

Membro dell'Asociación de Ginecólogos Estéticos del Occidente Colombiano

Il presente lavoro è stato presentato al X CONGRESO COLOMBIANO DE MENOPAUSIA 2013 Bogotá, D.C. - Colombia, dove si è classificato al secondo posto nella categoria dei lavori clinici sperimentali

## Abstract

L'atrofia vulvo-vaginale è un problema di salute pubblica<sup>[1]</sup> che riguarda circa il 50% delle donne in menopausa e che si può manifestare con una diversa sintomatologia: prurito, diminuzione della lubrificazione vaginale, dispareunia, perdite ematiche durante i rapporti sessuali, poliuria, leucorrea e altro. Questi sintomi sono correlati col naturale e fisiologico processo d'invecchiamento<sup>[2]</sup> che coinvolge anche la mucosa vaginale. La perdita della configurazione reticolare da parte della matrice extracellulare del tessuto connettivo, porta a un trofismo e a un'idratazione non corretta dei tessuti.

La terapia estrogenica locale agisce solo a livello superficiale della mucosa vaginale generando un miglioramento transitorio nelle pazienti<sup>[3]</sup>. Sono state esaminate varie terapie alternative tra le quali la carbossiterapia, l'impiego di PRP (Platelet-Rich Plasma), di lubrificanti e/o idratanti, l'agopuntura, la medicina tradizionale cinese<sup>[4]</sup>, la somministrazione di acido ialuronico non reticolato<sup>[5]</sup>, senza però ottenere mai miglioramenti significativi e/o duraturi<sup>[6]</sup>.

Applicando i principi della medicina rigenerativa e anti-invecchiamento alla mucosa vaginale, è stato messo a punto un nuovo protocollo di trattamento specifico per l'Atrofia Vaginale in menopausa che utilizza uno speciale sistema laser a CO<sub>2</sub> frazionato, con un'emissione impulsata creata appositamente per il trattamento della mucosa vaginale (sistema laser SmartXide<sup>2</sup> V<sup>2</sup>LR di DEKA MELA - Firenze, Italia). Per la valutazione clinica dei risultati è stato preso in considerazione il VHI (Vaginal Health Index) di Bachmann et al<sup>[2],[7]</sup>.

Dall'analisi istologica effettuata su alcune pazienti dopo il trattamento emerge il ruolo delle Heat Shock Proteins (in particolare l'HSP47, chaperon del collagene<sup>[8]</sup>) che attraverso l'aumento localizzato di temperatura nella matrice del tessuto connettivo della mucosa vaginale, vengono attivate promuovendo la sintesi di nuove componenti fibrillari<sup>[9]</sup>. Questo processo porta a un miglioramento del trofismo della vagina con importanti benefici clinici che si traducono in un significativo cambiamento del VHI rispetto al valore in condizione basale, associato anche a un miglioramento della funzione sessuale<sup>[9]</sup>.

## Introduzione

L'assenza di produzione di estrogeni da parte delle ovaie è direttamente correlata alla comparsa di atrofia vaginale, per via della particolare sensibilità del tratto genitale alla riduzione dei livelli estrogenici<sup>[1],[10]</sup>.

I sintomi dell'atrofia vaginale si manifestano solitamente 4-5 anni dopo la menopausa e possono riguardare fino al 50% delle donne<sup>[1]</sup> in questa fase della vita. A differenza dei sintomi climaterici, che sono di norma transitori, l'atrofia vaginale può peggiorare nel corso

degli anni con conseguenze negative sulla sessualità<sup>[11]</sup> e sulla qualità della vita; ciononostante, solo il 25% delle pazienti decide di rivolgersi al medico, portando spesso alla sottovalutazione di questo disturbo.

La percezione dell'atrofia vaginale da parte delle pazienti varia nei diversi paesi del mondo ed è spesso ostacolata da barriere socio-culturali e dalla mancanza di assistenza sanitaria. In Sud America, per esempio, le problematiche legate all'atrofia vaginale sono solitamente associate all'idea di perdita di femminilità<sup>[12],[13]</sup>. Nei paesi dell'Africa sub-sahariana

invece il problema non è prioritario: l'aspettativa di vita per le donne non supera i 55 anni, a causa di malattie come l'HIV - AIDS che ottengono quindi la precedenza nella cura medica per questa fascia di pazienti<sup>[1]</sup>.

Le alterazioni principali associate alla diminuzione dei livelli estrogenici in menopausa sono conseguenti ai cambiamenti morfologici della mucosa vaginale, quali l'assottigliamento epiteliale e la perdita delle rughe vaginali; a questi si aggiunge la riduzione del flusso di sangue<sup>[9]</sup> e delle secrezioni vaginali, che causa alterazioni della flora batterica vaginale (lattobacilli), provocando la diminuzione della concentrazione di acido lattico e variazioni del pH che rendono l'ambiente più suscettibile alle infezioni provocate dalla flora non patognomonica della vagina. Dal punto di vista della sessualità tutti questi cambiamenti hanno un impatto importante sulla qualità dei rapporti sessuali, generando, tra l'altro, dispareunia, perdite ematiche e alterazioni nella risposta sessuale femminile<sup>[3], [9]</sup>.

L'obiettivo primario del trattamento dell'atrofia vaginale è quello di ripristinare le normali condizioni fisiologiche della vagina riducendo i sintomi<sup>[1]</sup>.

Sono numerose le terapie utilizzate fin dal Medioevo per il trattamento dell'atrofia vaginale, dalle erbe naturali ritenute in grado di stimolare il flusso mestruale (Emmenagogos), ai frutti applicati alle labbra. Agli inizi del Novecento Fritch e Pals utilizzavano rispettivamente l'elettroshock e la radioterapia mentre Graft proponeva la realizzazione di innesti e trapianti ovarici<sup>[9]</sup>.

I trattamenti non ormonali, quali lubrificanti e/o idratanti, non forniscono soluzioni a lungo termine, e non hanno mostrato una maggiore efficacia negli studi controllati<sup>[6]</sup>.

La terapia ormonale sostitutiva sistemica dovrebbe essere somministrata nella dose più bassa possibile e con un'adeguata selezione delle pazienti<sup>[3]</sup>. Per quanto riguarda la terapia estrogenica locale, sono ben noti i suoi effetti benefici a livello della mucosa vaginale, ma la maggiore limitazione di questa terapia è rappresentata, oltre che dalla ricorrenza dei sintomi dopo la sospensione, dall'efficacia della stessa solo negli strati superficiali della vagina<sup>[9]</sup>.

Per questo motivo negli ultimi anni si è fatta strada la necessità di individuare trattamenti in grado di agire oltre l'epitelio della mucosa vaginale, intervenendo a livello molecolare nei desmosomi e nel tessuto connettivo, là dove si concentrano i danni responsabili dei sintomi dell'atrofia vaginale.

La carbossiterapia, molto nota nella medicina cosmetica per i suoi effetti a livello del microcircolo, ha mostrato buoni risultati a livello della mucosa vaginale con un miglioramento del trofismo. Tali effetti non sono tuttavia permanenti. Il Dr. Gaspar e collaboratori hanno dimostrato la presenza di cambiamenti positivi in campioni biotici trattati con laser CO<sub>2</sub> frazionato microablattivo in combinazione con plasma ricco di piastrine<sup>[14]</sup>. Successivamente il Dr. Calligaro<sup>[9]</sup> e il Dr. Salvatore, presso l'Università di Pavia e l'Ospedale San Raffaele di Milano, hanno verificato l'induzione di modificazioni molecolari che dimostrano la stimolazione della sintesi di nuovo collagene e l'attivazione dei fibroblasti nei campioni chirurgici di pazienti, che dovevano essere sottoposte a un intervento chirurgico per distopie del pavimento pelvico, trattate con uno specifico laser a CO<sub>2</sub> frazionato prima del prelievo biotico. Il successivo studio clinico, condotto su 40 pazienti, ha mostrato importanti modificazioni istologiche dopo l'applicazione del laser a CO<sub>2</sub> frazionato microablattivo, con un significativo impatto positivo sui sintomi dell'atrofia vaginale. Tutte le pazienti sono state valutate mediante questionari validati a livello internazionale, come il "PISQ 12 Vaginal Health Index". Principale vantaggio di questo tipo di tecnologia è l'impiego di un'emissione frazionata con un particolare impulso, il D-Pulse, appositamente realizzato dalla società DEKA MELA (Firenze - Italia). Questo specifico impulso permette di erogare l'energia necessaria alla microablazione della mucosa vaginale, in una modalità in grado di stimolarla efficacemente evitando danni termici eccessivi ed effetti collaterali.

Esperienze simili sugli stadi iniziali dell'incontinenza urinaria da sforzo sono state riportate a seguito dell'impiego di tecnologie diverse con laser di Er:YAG Dynamics SX di FOTONA (Slovenia) da parte dei Dr Zdenko, Dr Vizintin et al.<sup>[15], [16]</sup> in uno studio su 21 pazienti. Il limite principale di questo tipo di tecnologia risiede nella sua scarsa efficacia su tessuti con un'elevata componente di acqua (come la mucosa vaginale), che limita la diffusione di energia in profondità nei tessuti stessi, generando effetti solo temporanei.

## Obiettivi

- Dimostrare l'efficacia del laser frazionato microablattivo a CO<sub>2</sub> SmartXide<sup>2</sup> V<sup>2</sup>LR nel trattamento dell'atrofia vaginale in menopausa (trattamento chiamato **MonnaLisa Touch™**).

- Dimostrare i cambiamenti oggettivi delle caratteristiche della mucosa vaginale sottoposta a trattamento **MonnaLisa Touch™** con laser frazionato microablattivo a CO<sub>2</sub> SmartXide<sup>2</sup> V<sup>2</sup>LR.
- Dimostrare miglioramenti significativi dell'indice di salute vaginale (VHI - Vaginal Health Index) di G. Bachmann, in seguito all'applicazione del protocollo **MonnaLisa Touch™** con SmartXide<sup>2</sup> V<sup>2</sup>LR.

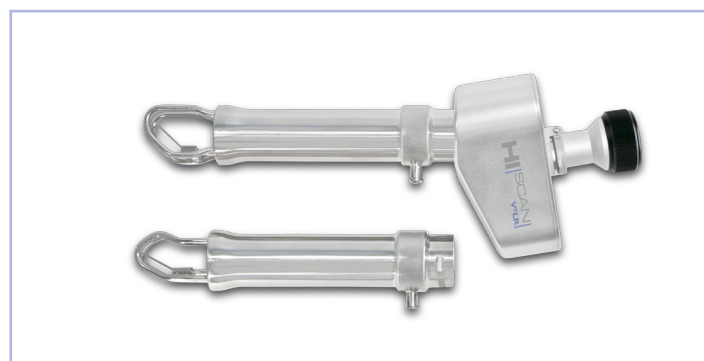


Figura. 1: Sistema di scansione vaginale (HiScan V<sup>2</sup>LR)

## Motivi di studio o di analisi

I trattamenti tradizionali per l'atrofia vaginale in menopausa sono limitati alla sola mucosa vaginale e producono effetti temporanei e reversibili. Il trattamento con laser frazionato a CO<sub>2</sub> microablattivo non solo induce cambiamenti molecolari laddove il danno ha origine, ma fa sì che questi siano anche permanenti. Il presente è a oggi l'unico studio di questo tipo nel

nostro paese e mira pertanto a stimolare l'interesse della comunità scientifica nazionale.

## Materiali e metodi

È stato applicato l'indice di salute vaginale di Gloria Bachman (VHI - Vaginal Health Index) in 8 pazienti volontarie, in menopausa, con sintomi di



Fig. 2: Trattamento **MonnaLisa Touch™** - V<sup>2</sup>LR

atrofia vaginale in condizioni basali; il protocollo di trattamento è stato avviato con laser a CO<sub>2</sub> frazionato microablattivo utilizzando il sistema **SmartXide<sup>2</sup> V<sup>2</sup>LR** ("Vulvo-Vaginal Laser Reshaping") prodotto dalla società DEKA (Firenze - Italia), previo consenso informato delle pazienti. Sono state effettuate 3 sedute a intervalli di tre settimane.

Punteggio	1	2	3	4	5
<b>Elasticità</b>	nessuna	scarsa	accettabile	buona	ottima
<b>Secrezione Vaginale</b>	nessuna	copertura parziale scarsa	copertura totale accettabile	isolata secchezza satura parzialmente il Q tip	normale satura totalmente il Q tip
<b>pH</b>	≥ 6.1	5.6 - 6.0	5.1 - 5.5	4.7 - 5.0	≤ 4.6
<b>Integrità' della mucosa</b>	petecchie senza contatto	facile sanguinamento al contatto	sanguinamento allo sfregamento	epitelio sottile non friabile	normale
<b>Grado di lubrificazione</b>	nessuno	nessuna infiammazione superficiale	minima	moderata	normale

Tabella 1: Indice di salute vaginale Gloria Bachman (VHI).

Al termine del trattamento è stato nuovamente effettuato il questionario di valutazione del VHI di Bachman.

### Criteri di inclusione

- Pazienti in perimenopausa o menopausa non sottoposte a terapia ormonale sostitutiva nei sei mesi precedenti.
- Paziente con riduzione della lubrificazione.
- Pazienti con prurito vaginale e vaginite atrofica.
- Pazienti con dispareunia superficiale e profonda.

### Criteri di esclusione

- Pazienti con ricorrenti infezioni del tratto urinario.
- Pazienti con infezione attiva da herpes genitale o candida.
- Pazienti con grave malattia sistemica.
- Pazienti precedentemente sottoposte a chirurgia del pavimento pelvico.

### Ambito

**S**tudio cross-case di tipo analitico prospettivo descrittivo.

### Considerazioni etiche

**L**e pazienti reclutate per questa ricerca sono volontarie di uno studio privato. Hanno offerto la loro partecipazione previo rilascio di una dichiarazione di consenso informato e di un'autorizzazione scritta inserita nella cartella clinica.

### Consenso informato

**È** stata utilizzata una tipologia di consenso informato appositamente studiata per il trattamento dell'atrofia vaginale in menopausa con laser a CO<sub>2</sub> frazionato microablattivo.

### Risultati

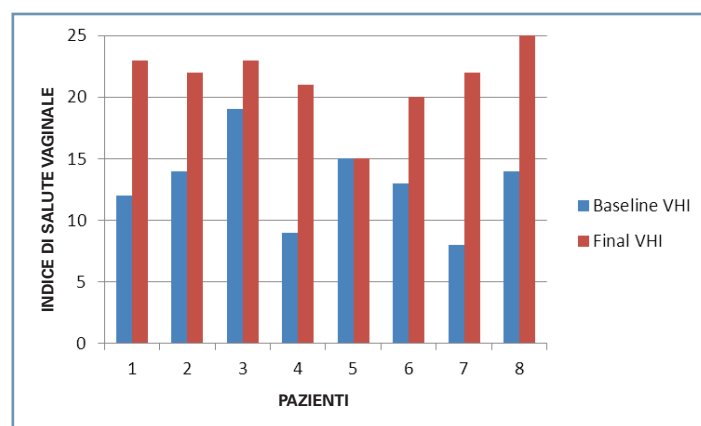
**D**i seguito sono riportati i risultati preliminari dello studio, a cui sarà dato seguito in futuro con l'inclusione di un maggior numero di pazienti.

Il periodo di follow-up delle pazienti è durato 90 giorni.

Dal punto di vista statistico-descrittivo, il gruppo di pazienti presenta un'età media di 50 anni con una mediana di 49 anni e uno scarto di tredici anni tra l'età massima e l'età minima. I valori del punteggio dell'indice di salute vaginale, rispettivamente all'inizio e alla fine dello studio, sono i seguenti: media di 13 e

Paziente	Punteggio iniziale	Punteggio finale
1	12	23
2	14	22
3	19	23
4	09	21
5	15	15
6	13	20
7	08	22
8	14	25

**Tabella 2:** Punteggi dell'indice di salute vaginale di Gloria Bachman



**Grafico 1:** Comparazione dell'indice di salute vaginale prima e dopo 3 trattamenti *MonaLisa Touch™*.

23, mediana 13,5 e 22,5, gamma di 11 e 8, varianza di 12 e 6,2, con deviazione standard di 3,46 e 2,5.

Nell'analisi dell'indice di salute vaginale, si è osservato un cambiamento significativo nel punteggio rilevato alla fine del trattamento rispetto al valore basale. Inoltre, tutte le pazienti hanno riferito di un miglioramento soggettivo di tutti i sintomi dell'atrofia vaginale. I primi dati sembrano evidenziare differenze importanti tra le due misure, ma la dimensione ridotta del campione richiede studi su gruppi di pazienti più estesi per ottenere risultati più consistenti dal punto di vista statistico.



## Discussione

L'atrofia vulvo-vaginale è un problema di salute pubblica ampiamente noto. Le opzioni di trattamento attualmente disponibili non riescono a risolverne i sintomi all'origine mediante un intervento di tipo molecolare. Il sistema SmartXide<sup>2</sup> V<sup>2</sup>LR (Vulvo-Vaginal Laser Reshaping) è un'alternativa complementare alla terapia ormonale sostitutiva locale e, come tale, ha dimostrato di produrre effetti sicuri, efficaci e a lungo termine per le pazienti. Precedenti esperienze hanno dimostrato l'efficacia del trattamento **Monnalisa Touch™** nel generare modificazioni istologiche definitive come la produzione di fibre elastiche e la stimolazione della neocollagenesi che inducono il recupero del pH acido e di una corretta lubrificazione provocando un miglioramento di tutti i sintomi dell'atrofia vaginale in menopausa. La ridotta dimensione del campione esaminato rende necessario reclutare un maggior numero di pazienti per ottenere risultati più consistenti dal punto di vista statistico.

## Ringraziamenti

- Alla società DEKA MELA di Firenze per la fornitura di informazioni scientifiche fondamentali per la stesura di questo lavoro.
- All'Associazione Colombiana per la Menopausa, ai suoi dirigenti e dipendenti, per aver consentito la divulgazione alla comunità scientifica nazionale di questa nuova, sicura e promettente alternativa per il trattamento dell'atrofia vaginale in menopausa.
- Al Dr. Carlos Andres Fandiño per il sostegno e l'analisi statistica dei dati di quest'opera.

## Bibliografia

1. Sturdee DW, Panay N et al. *Recommendations for the Management of Postmenopausal Vaginal Atrophy*. International Menopause Society, October 2010.
2. Bachmann G. *Urogenital ageing: an old problem newly recognized*. Maturitas. 1995 Dec;22 Suppl:S1-S5.
3. SOCG Clinical Practice Guidelines. *The detection and management of vaginal atrophy*. Int J Gynecology and Obstet 2005 Feb;88 (2) 222-28.
4. Hu X, Wang J, Yin QZ, Lu H, Yie SM. *You Gui Wan can reverse atrophic effect of ovariectomy on rat vaginal fold and blood vessels in the lamina propria*. Biol Pharm Bull. 2011;34(12):1808-14.
5. Grimaldo F, Restaino S, Inglese S. *Role of High Molecular Weight Hyaluronic Acid In post menopausal vaginal discomfort*. Minerva Gynecol 2012 Aug;64 (4) 321-9.
6. Bachman GA, Notelovitz M, Gonzalez SJ, et al. *Vaginal dryness in post menopausal women. Clinical characteristics and non hormonal treatment*. Clin Pract Sexuality 1991,7:25-32.
7. Bachman G. *A new option for managing urogenital atrophy in post menopausal women*. Contemp Obstet Gynecol 1997;42:13-28.
8. Stephens DJ. *Cell Biology: Collagen Secretion Explained*. Nature vol. 482, 474-5. 23 February 2012.
9. Ronconi L, Galli M. *MonaLisa Touch™: The Latest Frontier in the Treatment of Vaginal Atrophy*. DEKA Ed. Scientific Series Vol 2. September 2012.
10. Fredman M. *Vaginal pH estrogen and genital atrophy* Menopause Management, July-August 2008.
11. Leiblum S, Bachman G, Kemmann, Colburn D, Swartzman L. *Vaginal atrophy in the post menopausal woman: the importance of sexual activity and hormones*. JAMA. 1983;249:2195-2198.
12. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, et al. Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). *Sexual dysfunction in middle-aged women: a multicenter Latin American study using the Female Sexual Function Index*. Menopause 2009;16:1139-48.
13. Castelo-Branco C, Palacios S, Mostajo D, et al. *Menopausal transition in Movima women, a Bolivian native-American*. Maturitas 2005;51:380-5.
14. Gaspar A, Addamo G, Brandi H. *Vaginal Fractional CO<sub>2</sub> Laser: A Minimally Invasive Option for Vaginal Rejuvenation*. Am J Cosm Surg: September 2011, Vol. 28, No. 3, pp. 156-162.
15. Fistonik I, Findri-Gustek S, Fistonik N. *Minimally invasive laser procedure for early stages of stress urinary incontinence*. Journal of the laser and health academy, Vol 2012 # 1.
16. Vizintin Z et al. *Novel Minimally invasive VSP Er:YAG Laser treatments in Gynecology*. Journal of the laser and health academy, Vol 2012 # 1.

## New Laser Restores Women's Sex Lives

**The market is huge. When the vagina is dry, sex becomes painful. Until now, treatment has been estrogen replacement, but that has side effects, and breast cancer survivors cannot take estrogen.**

Dr. Mickey Karram, right, the pioneer at The Christ Hospital of a treatment to rejuvenate the vagina, talks with patient Lisa Elliott of Eaton. (Photo: The Enquirer/Gary Landers)

### *L'eccellenza del laser made in Italy sbarca negli USA*



An Italian-built laser device called the **MonaLisa Touch®** (**MonnaLisa Touch™** in Italy) has just finished testing and will be available this month for patients at The Christ Hospital. The laser is the first approved by the Food and Drug Administration to combat vaginal atrophy by, in effect, rejuvenating the vagina.

The market for such a procedure is huge. When the vagina becomes dry and less pliable, sex becomes painful and difficult. The condition also can lead to persistent urinary tract infections. The standard treatment has been replacement of the hormone estrogen, in a pill or a cream, but that comes with side effects. And many women, especially breast cancer survivors, cannot take estrogen.

*Il mercato è immenso. Quando la vagina non è lubrificata, l'attività sessuale diventa dolorosa. Fino ad oggi il problema*

*veniva trattato con gli estrogeni, che però hanno effetti indesiderati. Inoltre, le donne che hanno avuto il cancro al seno non possono assumerli.*

Laser treatment of the vagina, on the other hand, "is really the same concept as plastic surgeons do with a laser on the face," said Dr. Mickey Karram, director of urogynecology at **The Christ Hospital**.

"It's a thin-dot laser applied to skin to stimulate the production of collagen. This has nothing to do with lifting. You're actually creating a healthier skin, more viable but instead of on the face, it's in the vagina."

#### **What the Italians found using a laser**

About 15 months ago, Karram said, a friend who is a doctor in Italy invited him to see the results of his tests with a laser on women with vaginal atrophy.

"I was very skeptical. People have promoted lasers for a variety of things that have never panned out," Karram said.

For example, a U.S. laser manufacturer, Alma Lasers of Buffalo Grove, Illinois, markets **a similar device** to plastic surgeons as Femilift.

But Karram went to Italy, "spent a few days, saw them treat 10 patients. They had already published one article in a menopause journal in Europe. I looked at all the data, and I agreed to do the first U.S. trial."

The **Lindner Research Center** at The Christ Hospital paid to bring over the laser machine. A second U.S. test site was set