

Wulwodynia – diagnostyka i leczenie

Vulvodynia – diagnosis and treatment

© GinPolMedProject 4 (22) 2011

Artykuł poglądowy/Review article

ANNA MARKOWSKA

Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Kierownik kliniki: prof. dr hab. med. Krzysztof Drews

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Anna Markowska

Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, UM w Poznaniu

ul. Polna 33, 60-535 Poznań

tel. +48 61 841 93 22, e-mail: annamarkowska@vp.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 1090/1315

Tabele/Tables 0

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 27

Received: 18.07.2011

Accepted: 03.09.2011

Published: 01.12.2011

Streszczenie

Wulwodynia to przewlekły, trwający przynajmniej 3-6 miesięcy stały lub prowokowany ból sromu o różnym nasileniu, bez widocznej patologii klinicznej, wpływający negatywnie na jakość życia kobiety. Mimo, iż wulwodynia została po raz pierwszy opisana w latach 80. to przyczyna nadal nie jest w pełni wyjaśniona. W badaniach kobiet z wulwodynią wykazano zwiększone stężenie NGF (*nerve growth factor*), co może tłumaczyć nadmierną sieć dystalnych włókien nerwowych i ich gęstość oraz stwierdzoną u 79% kobiet z wulwodynią proliferację nerwów obwodowych w tkankach przedsionka pochwy. Leczenie wulwodynii jest złożone i często nieefektywne. Wśród leków o działaniu miejscowym najczęściej stosuje się 5% lidokainę, krem z nitrogliceryną oraz iniekcje toksyny botulinowej. Spośród leków o działaniu ogólnoustrojowym najskuteczniejszymi okazały się trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, nortryptylina) oraz niektóre leki przeciwpadaczkowe (gabapentyna, karbamazepina), stosowane również w neuralgii nerwu trójdzielnego.

Słowa kluczowe: wulwodynia, ból sromu, leczenie

Summary

Vulvodynia involves a chronic, lasting for at least 3 to 6 months permanent or provoked vulvar pain of various intensity, accompanied by no evident clinical pathology but negatively affecting female quality of life. Even if the condition was described for the first time in the 1980-ties, its cause remains to be fully clarified. In studies on women with vulvodynia, augmented concentrations of nerve growth factor (NGF) were described, which may explain the overgrown network of distal nerve fibres and their increased density as well as, the demonstrated in 79% women with vulvodynia, proliferation of peripheral nerves in tissues of vestibule of the vagina. Treatment of vulvodynia is complex and frequently ineffective. Drugs of the local relieving action include 5% lidocain, nitroglycerin-containing cream and injections of Cl. botulinum toxin. Among the drugs of systemic action, the most effective proved to be tricyclic antidepressants (amitriptyline, nortriptyline) and some anti-convulsants (gabapentine, carbamazepine), applicable also in neuralgia of trigeminal nerve.

Key words: vulvodynia, vulvar pain, treatment

WSTĘP

Wulwodynia to przewlekły, trwający przynajmniej 3-6 miesięcy stały lub prowokowany ból sromu o różnym nasileniu, bez widocznej patologii klinicznej, wpływający negatywnie na jakość życia kobiety [1].

Według obowiązującej obecnie definicji Międzynarodowego Towarzystwa do Badań Chorób Sromu i Pochwy ISSVD (*International Society for the Study of Vulvovaginal Disease*), wulwodynia to uczucie dyskomfortu w okolicy sromu, często opisywane jako piekący ból, występujący mimo braku widocznych zmian patologicznych lub klinicznie zidentyfikowanych zaburzeń neurologicznych [2].

Termin wulwodynia pochodzi od dwóch słów: języka łacińskiego – *vulva* (srom) i greckiego – *odynia* (ból). W nomenklaturze dotyczącej wulwodynii używa się również określeń *allogdynia* – oznacza to odczuwanie bólu sromu przy dotyku, oraz *westibulodynia* – ból ograniczony do przedsionka pochwy [1].

ETIOLOGIA

Mimo, że wulwodynia została po raz pierwszy opisana w latach 80. to przyczyna nadal nie jest w pełni wyjaśniona [3,4]. Rozpoznanie wulwodynii stawia się po wykluczeniu wszystkich znanych przyczyn mogących powodować bolesność okolicy narządów płciowych zewnętrznych, takich jak: opryszczka sromu, zapalenie grzybicze, endometrioza, kontaktowe zapalenie skóry, nowotwory (np. choroba Pageta i rak podstawnomórkowy), ucisk nerwu rdzeniowego, liszaj twardzinowy czy inne choroby, w tym przenoszone drogą płciową [1,4-6].

W kilku badaniach stwierdzono koilocytozę sromu u 16-71% kobiet z wulwodynią, co sugerowało rolę infekcji HPV w etiologii tej choroby, ale badania przy użyciu metod molekularnych nie potwierdziły tej hipotezy [7,8]. Nie potwierdziły się również inne opisywane przyczyny wulwodynii, jak: przeżyty gwałt, zaburzenia seksualne, ani również przebyte leczenie operacyjne czy napromienianie sromu [1,6,9]. Wśród ankietowanych przez Sutton i wsp. 425 kobiet w USA, do czynników wywołujących ból podobny do wulwodynii należało założenie wziernika do pochwy, stosunek płciowy oraz wprowadzenie tamponu do pochwy [11].

Coraz więcej prac wskazuje na rolę pewnych tendencji psychopatologicznych o charakterze depresji oraz wzmożonego napięcia nerwowego. Kontrowersyjnym pozostają zaburzenia w życiu seksualnym [10,12]. Ponad połowa badanych kobiet z rozpoznaną wulwodynią wykazuje pochwicę – niezależny od woli skurcz mięśni wokół wejścia do pochwy powtarzający się lub przewlekły [13]. W badaniach angielskich, u kobiet z wulwodynią stwierdzono niską ekspresję receptora estrogenowego w tkance przedsionka pochwy, a u 50% z nich nie był obecny w porównaniu z grupą kontrolną [14].

W etiologii wulwodynii wymienia się także hipotezę genetyczną. Według jedynej badań na schorzenie to

INTRODUCTION

Vulvodinia is a chronic permanent or provoked pain that varies in intensity, lasts for at least a period of 3-6 months and develops in the absence of apparent clinical pathology, negatively affecting a woman's quality of life [1].

According to the current definition laid down by the ISSVD (*International Society for the Study of Vulvovaginal Disease*), vulvodinia is the sensation of discomfort in the vulvar area, frequently referred to as burning pain that occurs in the absence of apparent pathological changes or clinically identified neurological disorders [2].

The term «vulvodinia» derives from two words: the Latin *vulva* (vulva) and Greek - *odynia* (pain). The nomenclature pertinent to vulvodinia features such terms as *allogdynia* – meaning vulvar pain upon touch, as well as *vestibulodynia* – pain restricted to the vestibule of vulva[1].

ETIOLOGY

Although vulvodinia was first described in the 80ties, its etiology is still not fully understood [3,4]. Vulvodinia is diagnosed once all other known causes of painfulness in the external genitals are ruled out, namely: herpesviral vulvitis, mycotic colpitis, endometriosis, contact dermatitis, neoplasms (e.g., Paget's disease and basal cell carcinoma), spinal cord compression, lichen sclerosus or other diseases, including sexually transmitted medical conditions [1,4-6].

In several studies koilocytosis of the vulva was observed in 16-71% of women suffering from vulvodinia, thus suggesting the role of HPV infection in the etiology of the disease. However, molecular assays have failed to corroborate the hypothesis [7,8]. Other putative causes of vulvodinia have also been disconfirmed: experience of rape, sexual disorders, surgical treatment or irradiation of the vulva [1,6,9]. The respondents of a survey performed by Sutton et al. among 425 women in the USA indicated such factors inducing pain similar to vulvodinia as the insertion of colposcope into the vulva, sexual intercourse or the insertion of tampon inside the vulva [11].

A growing number of studies point to the role of certain depressive psycho-pathological tendencies as well as augmented nervous tension. It is controversial how sexual disorders affect the condition [10,12]. Over half the women with a diagnosed vulvodinia present vagismus – inadvertent muscle contraction around the mouth of vulva, either intermittent or chronic [13]. In English studies, the estrogen receptor in the vulvar vestibule tissue was found to possess a very low expression and in 50% of cases the receptor was absent as oppose to the control group [14].

The etiology of vulvodinia is also hypothesized to involve genetic background. According to some papers, the condition affects White women exclusively, why on

cierpią kobiety rasy białej, ale w innych badaniach rasa nie ma żadnego znaczenia; równie często chorują afroamerykanki i latynoski [3,4,6,15]. Według Foster i wsp. [16] oraz innych badaczy [17] w tkankach sromu zaburzona jest ekspresja cytokin prozapalnych IL-1 α i IL-1 β i ich antagonistów oraz TNF- α , co spowodowane jest wzmożoną częstością polimorfizmów genów kodujących te cytokiny, a skutkuje to podatnością na chroniczną odpowiedź prozapalną i lokalną proliferację nerwów. W badaniach kobiet z wulwodynią wykazano zwiększone stężenie NGF (*nerve growth factor*), co może tłumaczyć nadmierną sieć dystalnych włókien nerwowych i ich gęstość oraz stwierdzoną u 79% kobiet z wulwodynią proliferację nerwów obwodowych w tkankach przedsionka pochwy [1,18].

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA

Częstość występowania wulwodyni w według danych epidemiologicznych z USA wynosi między 9-12%, a według innych 15-20% [3,12]. Występuje ona u kobiet w każdym wieku: najczęściej u kobiet 25-50. letnich, ale również u kobiet 80.letnich i starszych, a bardzo rzadko u dziewczynek [4].

ROZPOZNANIE

W celu wykluczenia przyczyn zapalnych, hormonalnych, urazowych i innych konieczny jest dokładny wywiad lekarski, badanie fizykalne (sromu, pochwy, badanie ginekologiczne dwuręczne celem wykluczenia zmian patologicznych w miednicy mniejszej, ewentualne USG), badanie mikrobiologiczne: preparat bezpośredni i posiew, a także niekiedy badanie neurologiczne. Należy wziąć pod uwagę „zespół cewki moczowej”, zapalenie pęcherza, ból kości guzicznej. Niekiedy w rozpoznaniu bierze udział wielodyscyplinarny zespół: ginekolog, endokrynolog, patolog (zwłaszcza jeśli na skutek drapania wskazane jest wykonanie biopsji zmienionej skóry sromu), psychiatra, seksuolog, urolog oraz psycholog.

KLASYFIKACJA

Według ISSVD wulwodynię dzieli się na zlokalizowaną i uogólnioną. Ta pierwsza dotyczy zmian odczuwanych w części sromu np. w przedsionku, natomiast uogólniona obejmuje cały srom (wulwodynia dysestetyczna). Taka klasyfikacja powinna charakteryzować typ i intensywność bólu oraz sytuację w której on występuje np. jazda na rowerze, ciasna bielizna [3].

Inny podział to wulwodynia prowokowana (obecna tylko przy dotyku) i nieprowokowana (bez kontaktu ze sromem) oraz mieszana, łącząca dwa uprzednio wymienione typy [2]. Standardową metodą w lokalizacji tych zmian jest mapowanie bólu sromu przy pomocy pałeczki z nawiniętą watą na jej końcu. Mapowanie sromu obejmuje rejon sromu, krocza i wewnętrznej powierzchni ud. Kobieta ocenia odczucia w skali od minimalnej do łagodnej i maksymalnej [1]. Do wywołania ciśnie-

other studies, the race has no significance and Afro American or Latino women are just as likely to suffer from the condition [3,4,6,15]. Foster et al. [16] as well as other researchers [17] make a case of the abnormal expression of inflammatory cytokines IL-1 α and IL-1 β as well as their antagonists and TNF- α being the culprit and stemming from a higher occurrence of the polymorphisms of genes encoding the cytokines mentioned that promote susceptibility to chronic inflammatory response and local nerve proliferation. Studies of women with vulvodynia revealed an elevated concentration of NGF (*nerve growth factor*), which may account for an excessively dense distal nerve fibres network as well as peripheral nerve proliferation in the vulvar vestibule as seen in 79% of women with vulvodynia [1,18].

INCIDENCE

Drawing on the epidemiological data collected in the USA, the incidence of vulvodynia ranges from 9 to 12%, by other standards - 15-20% [3,12]. It affects women of all ages, with the highest prevalence in women aged 25-50 year but also occurs in senior women aged 80 or over and even, although very seldom, in girls [4].

DIAGNOSIS

In order to exclude inflammatory, hormonal, traumatic and other backgrounds, a thorough interview, physical examination (of the vulva, vagina, bimanual gynaecological examination in order to exclude pathologies of the lesser pelvis, sometimes ultrasound examination) are in place as are microbiological assays: direct preparation and culture. Sometimes, a neurological examination should be conducted. Differential diagnoses to be considered feature: the “urethral syndrome”, cystitis, painful coccyx. The examination may sometimes involve an interdisciplinary team: a gynaecologist, endocrinologist, pathologist (especially if scratching is an indication for the biopsy of the changed skin of vulva), psychiatrist, sexologist, urologist and a psychologist.

TPOLOGY

According to ISSVD, vulvodynia may be categorized into localised and generalized. The former type involves changes in a part of vulva such as the vestibule, while the generalized variety encompasses entire vulva (vulvar dysesthesia). Such a classification should reflect the type and intensity of pain as well as the situation that induces it such as cycling, tight lingerie [3].

Another division involves provoked (presenting only on touch) and spontaneous (without contact with the vulva) as well as mixed, combining the properties of the two types described [2]. The standard method of changes localization is the vulvar pain mapping technique by means of a swab with a cotton tip. Vulvar mapping spans the area of the vulva, crotch and inner

nia powodującego ból proponowano stosowanie algjesometru, ale stosowanie tego urządzenia nie przyjęło się [1,19].

LECZENIE

Leczenie wulwodynii jest złożone i często nieefektywne. Algorytm leczenia wulwodynii został sformułowany przez ACOG w 2006 roku [5]; ponadto prawie wszystkie środki stosowane w leczeniu tego schorzenia zawarte są w przeglądach Petersen i wsp. [7] oraz Reed i wsp. [4]. Autorzy uważają, że pewną rolę odgrywają zabiegi fizykalne, np. elektromyografia oraz terapie behawioralne, w tym poradnictwo seksualne. Do najczęściej opisywanych sposobów leczenia należą:

1. higiena sromu – dotyczy używania bawełnianej bielizny, używania środków naturalnych do mycia i osuszania sromu [5];
2. leczenie dietetyczne – polega na diecie niskoszczawianowej, co zmniejsza zawartość szczawianów w tkankach sromu. Jest to postępowanie kontrowersyjne. Efekt wydaje się być korzystniejszy, jeśli dodaje się suplementacyjnie cytrynian wapnia, ograniczający wchłanianie szczawianów z przewodu pokarmowego [4,20];
3. leki stosowane miejscowo;
 - 5% lidokaina codziennie na noc; z opisywanych wyników ponad 75% kobiet odczuło poprawę [20];
 - kremy zawierające estrogen – nie dały spodziewanych wyników, są użyteczne u niektórych chorych z atrofią sromu w okresie około i pomenopauzalnym [5];
 - stosowanie kremu nitroglicerynowego – jest bardzo skutecznym sposobem redukcji bólu sromu; częstym objawem niepożądanym są bóle głowy, będące przyczyną rezygnacji z tej opcji leczenia [22];
 - stosowanie 2-6% kremu z gabapentyną – 80% kobiet odczuwało, co najmniej w 50% poprawę w dolegliwościach bólowych [23];
 - iniekcje z toksyny botulinowej (20-40 U) do przedstonka pochwy lub mięśni dźwigaczy powtarzane co 2 tyg.; poprzez blokowanie unerwienia współczulnego i przywspółczulnego znoszą one bodźce nocyceptywne z okolicy sromu [24].

Leki doustne

Mimo opisywanej skuteczności, nie zostały zatwierdzone przez FDA (*Food and Drug Administration, USA*) do leczenia wulwodynii.

- Amitryptylina i Nortryptylina są trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, których efekt przeciwbólowy polega na blokowaniu wychwytu zwrotnego neurotransmiterów, szczególnie norepinefryny i serotoniny zmniejszając nadwrażliwość neuronalną [25];
- Gabapentyna (Neurontin) i Karbamazepina (Tegretol) są lekami przeciwpadaczkowymi i uspokajającymi, dającymi mniej działań cholinergicznym. Ich

thighs. The patient scores her sensations on a scale from minimum through mild to maximum [1]. It was proposed to apply algometer to generate the pain-inducing pressure but its application has not become the standard [1,19].

TREATMENT

The management of vulvodynia is complex and often-times ineffective. The algorithm of the treatment of vulvodynia was endorsed by ACOG in 2006 [5]; Furthermore, nearly all means introduced in the therapy of the condition have been listed in the reviews by Petersen et al. [7] as well as Reed et al. [4]. The authors express the opinion that physical procedures such as electromyography play a role as do behavioural therapies, including sexuologist consultations. The most popular means of treatment include:

1. vulvar hygiene – application of linen lingerie, natural vulvar cleaning and drying agents [5];
2. dietary treatment – low-oxalate diet, contributing to the reduction in oxalate content in the vulvar tissue. It is a controversial management procedure. The outcome appears to be more favourable if the patient receives a supplement of calcium citrate that limits oxalate absorption from the alimentary tract [4,20];
3. localised medications;
 - 5% lidocain daily at night-time, inferring from the reported results, in excess of 75% of women experienced alleviation [20];
 - estrogen-containing creams – they have failed to bring about desired outcome and proved useful only in some patients with vulvar atrophy in the peri- and post-menopausal period [5];
 - application of nitroglycerine cream – which is a very effective means of vulvar pain reduction; a frequent adverse effect are headaches that lead to the discontinuation of this treatment [22];
 - application of 2-6% gabapentin cream - 80% of women experienced an improvement with respect to painful sensations by at least 50% [23];
 - injections of botulinum toxin (20-40 U) in the vestibule of vagina or elevator muscles repeated every 2 weeks. By virtue of sympathetic and parasympathetic innervation blockade, they suppress nociceptive stimuli within the vulvar area [24].

Oral medications

Despite their reported efficacy, they have not been approved by the US Food and Drug Administration, USA) do of treatment of vulvodynia.

- Amitryptylin and Nortryptylin are tricyclic antidepressants whose antinociceptive effect consists in the blockade of the reuptake of neurotransmitters, predominantly norepinephrine and serotonin, thus contributing to reduced neuronal hypersensitivity [25];
- Gabapentin (Neurontin) and carbamazepin (Tegretol) are antiepileptic and sedative drugs that act as cholinergic neurons inhibitors. Their mechanism of

mechanizm działania w wulwodynii nie został dokładnie wyjaśniony, ale również zmniejszają one nadwrażliwość neuronalną, podobnie jak w neuralgii nerwu trójdzielnego [4].

Leczenie operacyjne

Stosowane jest w niezwykle rzadkich przypadkach, gdy zawodzą wszystkie inne opcje leczenia. Vestibulectomia polega na płytkim wycięciu błony śluzowej przedsionka pochwy. Terapia laserowa powodowała blizny i wręcz nasilała objawy. Tommola i wsp. [26] opisują ewolucję rozwiązań operacyjnych w wulwodynii przez wiele lat, niemniej wydają się one odgrywać niewielką rolę.

Opisano jednak również, że u połowy z monitorowanych przez 15 lat chorych na wulwodynię nastąpiła samoistna remisja: większość w 6. miesięcy od początku wystąpienia choroby [27].

action in vulvodinia remains unknown. However, it has been established that they reduce neuronal hypersensitivity as well as trigeminal neuralgia [4].

Surgical treatment

Introduced in rare cases, when all other treatment possibilities fail. Vestibulectomy involves a shallow excision of vulvar vestibule mucosa. Formerly applied laser therapy caused scarring and even exacerbated the symptoms. Tommola et al. [26] describe the evolution of surgical solutions in the therapy of vulvodinia that have developed over many years. However, they seem to play but a minor role.

The literature also reveals that in half of patients with vulvodinia who had been monitored for 15 years, a spontaneous remission occurred, with the majority seen within the first 6 months of the onset of the disease [27].

Piśmiennictwo / References:

1. **Bachmann GA, Rosen R, Pinn VW et al.** Vulvodinia: a state-of-the-art consensus on definitions, diagnosis and management. *J Reprod Med* 2006; 51:447-456.
2. **Moyal-Barracco M, Lynch PJ.** 2003 ISSVD terminology and classification of vulvodinia: a historical perspective. *J Reprod Med* 2004;49:772-777.
3. **Harlow BL, Stewart EG.** A population-based assessment of chronic unexplained vulvar pain: have we underestimated the prevalence of vulvodinia ?. *J Am Med Women Assoc* 2003; 58:82-88.
4. **Reed BD.** Vulvodinia: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2006; 73:1231-1238.
5. **ACOG Committee Opinion.** Vulvodinia. *Obstetrics & Gynecology*, 108;4:1049-1052.
6. **Foster DC.** Case-control study of vulvar vestibulitis syndrome. *J Womens Health* 1995;6:677-680.
7. **Petersen ChD, Lundvall L, Kristensen E, Giraldi A.** Vulvodinia. Definition, diagnosis and treatment. *Acta Review Acta Obstet et Gynecol.* 2008;87:893-901.
8. **Gaunt L, Good AE, Mc Govern RM et al.** Human papillomavirus in vulvar vestibulitis syndrome. *J Reprod Med* 2007;52,6:485-489.
9. **Edwards I, Mason M, Phillips M et al.** Childhood sexual and physical abuse. Incidence in patients with vulvodinia. *J Reprod Med* 1997; 42:135-139.
10. **Reed BD, Advincula AP, Fonde KR et al.** Sexual activities and attitudes of women with vulvar dysesthesia. *Obstet Gynecol* 2003; 102:325-331.
11. **Sutton JT, Bachman GA, Arnold LD et al.** Assessment of vulvodinia symptoms in a sample of U.S. Women: A follow-up national incidence survey. *J Women Health* 2008;17,8:1285-1292.
12. **Danielsson J, Sjoberg J, Wikman M.** Vulvar vestibulitis medical, psychosexual and psychosocial aspects a case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79,10:872-878.
13. **Ter Kuile MM, van Lankveld JJ, Vlieland CV et al.** Vulvar vestibulitis syndrome: an important factor in the evaluation of lifelong vaginismus?. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2005; 26,4:245-249.
14. **Eva LJ, Maclean AB, Reid WM et al.** Estrogen receptor expression in vulvar vestibulitis syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189 (2):458-461.
15. **Smart OC, MacLean AB.** Vulvodinia. *Curr Opin in Obstet Gynecol* 2003;15:497-500.
16. **Foster DC, Piekarczyk KH, Murrant TJ et al.** Enhanced synthesis of proinflammatory cytokines by vulvar vestibular fibroblasts: implications for vulvar vestibulitis. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196,4:346-348.
17. **Witkin SS, Gerber S, Ledger WJ.** Differential characterization of women with vulvar vestibulitis syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:589-594.
18. **Tymanidis P, Terenghi G, Dowd P.** Increased innervation of the vulvar vestibule in patients with vulvodinia. *Br J Dermatol* 2003;148:1021-1027.
19. **Curnow JSH, Barron L, Morrison G. et al.** Vulvar algometer. *Med Biol Eng Comput* 1996;34:266-269.
20. **Solomons CC, Melmed MH, Heitler SM.** Calcium citrate for vulvar vestibulitis. A case report. *J Reprod Med* 1991;36:879-882.
21. **Zolnoun DA, Hartmann KE, Steege JF.** Overnight 5% lidocaine ointment for treatment of vulvar vestibulitis. *Obst Gynecol* 2003;102,1:84-87.
22. **Walsh KE, Berman JR, Berman LA.** Vierregger K. Safety and efficacy of topical nitroglycerin for treatment of vulvar pain in women with vulvodinia: a pilot study. *J Genit Specif Med* 2002; 5:21-27.
23. **Boardman LA, Cooper AJ, Blais LR, Raker CA.** Topical gabapentin in the treatment of localized and generalized vulvodinia. *Obstet Gynecol* 2008; 112, (3):579-585.
24. **Yoon H, Chung WS, Shim BS.** Botulinum toxin A for the management of vulvodinia. *Int J Impot Res* 2007; 19,1:84-87.
25. **Stolar AG, Stewart JT.** Nortriptyline for depression and vulvodinia. *Am J Psych* 2002;159:316-317.
26. **Tommola P., Unkila-Kallio L., Paavonen J.** Surgical treatment of vulvar vestibulitis: a review. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2010, 89 (11), 1385-1395.
27. **Peckham BM., Maki DG., Patterson JJ. et al.** Focal vulvitis: a characteristic syndrome and cause of dyspareunia. Features, natural history, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1986, 4, 855-864.