

Commento a:

Micosi in ginecologia – una sfida terapeutica**Epidemiologia**

Le micosi vulvovaginali recidivanti sono una sfida crescente in ginecologia. **L'incidenza della malattia è in aumento nelle donne**, soprattutto in **età fertile**, per l'effetto permissivo che gli estrogeni hanno sullo sviluppo della Candida, specie ma non solo vaginale. Mentre nell'infanzia l'infezione da Candida compare quasi esclusivamente in bambini immunodepressi, dopo la pubertà può esplodere per diversi fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento, con gli estrogeni a svolgere un ruolo di potenziamento significativo.

Le infezioni vulvovaginali micotiche sono causate quasi esclusivamente dalla specie Candida; di queste **l'80%** circa è dovuto alla **Candida Albicans** [1]. La **prevalenza** nella popolazione generale è intorno al **5-8%** [2].

Circa il 75% delle donne avranno almeno un episodio di candidiasi vaginale nel corso della loro vita. Il 40-50% riporta recidive di Candida nel corso dell'esistenza [1].

La **gravidanza costituisce un periodo di aumentata vulnerabilità alla Candida**, per la modificazione dell'ecosistema vaginale, la ridotta competenza immunitaria cellulare e l'aumento del glicogeno vaginale.

Un'indagine italiana multicentrica condotta in 264 ambulatori ospedalieri pubblici, su 2641 donne, ha evidenziato come la Candida fosse presente come motivo della visita nel:

- **28,1%** delle **adolescenti** che afferivano all'ambulatorio pubblico
- **25,0%** delle donne **in età fertile**
- **22,9%** delle donne **in gravidanza**
- **15,7%** delle donne **in premenopausa**
- **9,7%** di quelle in **postmenopausa** [3].

Questo andamento conferma sia la vulnerabilità della donna in età fertile, sia la tendenza all'aumento dell'infezione clinicamente evidente da Candida nella nostra popolazione. Mostra, infatti, una **crecente vulnerabilità nelle più giovani**, nelle quali la Candida, selezionata dalle molteplici terapie antibiotiche effettuate nell'età pediatrica, esplose non appena la pubertà promuove la presenza di estrogeni che hanno sulla Candida un evidente ruolo permissivo.

Si tratta quindi di un problema rilevante per la pratica clinica del ginecologo.

Fattori che aumentano la vulnerabilità alle infezioni da Candida.

La vulnerabilità alla Candida recidivante è multifattoriale. Comprende diversi fattori:

- **predisponenti**, che includono **fattori immunitari**, genetici e acquisiti [4]; gli **estrogeni**; il **dismetabolismo glucidico** (diabete e sindrome metabolica) [5], nonché gli **errori alimentari**, con eccesso di zuccheri semplici (glucosio) e di lieviti nella dieta e, più in generale, stili di vita inappropriati. Il **rischio di infezione da Candida aumenta con l'uso di biancheria sintetica (p<0.0007), di salvaslip (p<0.005), di pantaloni attillati (0.002), di abbigliamento attillato (p<0.08), protezione mestruale interna (p<0.001)** [3]. Questo studio multicentrico, condotto su 2641 donne italiane, evidenzia quindi per la prima volta come gli stili di vita siano effettivamente correlati in modo causale con le vulvovaginiti da Candida e come i consigli relativi all'abbigliamento, che molti ginecologi già davano in base all'esperienza clinica, abbiano una base ora solidamente documentata (vedi Terapia, pag. 14-15).



- **precipitanti**, in prima linea vanno collocate le **terapie antibiotiche** che aumentano significativamente sia i nuovi episodi, sia le recidive di Candida [6], ma anche i **rapporti vaginali** avvenuti in condizione di **scarsa eccitazione**, di **ipoestrogenizzazione con secchezza vaginale** (anche in caso di contraccettivi ormonali a basso dosaggio e estrogenico), e/o di **ipertono del muscolo elevatore** dell'ano con conseguenti microabrasioni dell'entrata vaginale, che possono attivare un'**iper-risposta mastocitaria** anche in presenza di quantità di Candida non sufficienti a positivizzare il tampone vaginale; di **mantenimento** e/o di recidiva, tra cui vanno inclusi l'iperglicemia [5], un' inadeguata modificazione degli stili di vita, ripetute terapie antibiotiche [6], e/o una terapia antimicotica inadeguata per la donna e/o per il partner.

Sintomi

Il 25-40% delle Candidiasi vaginali sono asintomatiche, le rimanenti causano **intenso prurito, irritazione, secrezioni vaginali**, spesso dense ("a ricotta") e **disuria**.

Diagnosi

L'**esame obiettivo**, in caso di infezione sintomatica, evidenzia intenso edema e rossore genitale, e la possibile presenza di secrezioni dense, bianche. Il **pH vaginale** è in genere più acido rispetto alla norma (3,8-4).

L'esame al **microscopio ottico** di minime quantità di secreto diluite in idrossido di potassio al 10% rivela le pseudoife e i miceli.

Per la **diagnosi differenziale tra i diversi tipi di Candida** (albicans, glabrata, krusei, tropicalis) è utile l'esame **colturale vaginale**. Nelle pazienti **diabetiche** la Candida **glabrata e tropicalis** sono presenti in quantità significativamente più elevate rispetto alle donne non diabetiche. In particolare, la Candida glabrata è stata diagnosticata nel 54% delle diabetiche verso il 22,6% delle donne non diabetiche ($p < 0.001$) [5]. Queste specie sono responsabili di maggiori resistenze alla terapia antimicotica e di recidive più frequenti.

Terapia

Nella candidiasi acuta sono efficaci gli azolici **per via locale** (in tavolette, ovuli o crema). Possono essere usati anche in gravidanza in quanto assorbiti in maniera trascurabile [7].

Il **sertaconazolo** è l'antimicotico locale in assoluto più efficace per controllare **l'infiammazione e il prurito** associati all'infezione da Candida [8,9] (Box 1).

L'uso di tavolette di acido borico vaginali per 14 giorni potenzia la risposta agli antimicotici orali nelle diabetiche [10].

Box 1. Sertaconazolo: vince in efficacia sintomatica

I sintomi che più pesano nell'infezione da Candida sono il **prurito e l'infiammazione locale**, con gonfiore, rossore, bruciore e calore locali, mediati dalla liberazione in situ di citochine infiammatorie quali Interleuchina 2 (IL-2), Tumor Necrosis Factor alfa (TNF alfa), Interleuchina 4 (IL-4), Interferone gamma (IFN, gamma) da parte dei linfociti attivati e dei mastociti. Dare una **pronta remissione sintomatologica** è essenziale per dare sollievo alla donna. Come scegliere?

È stata studiata l'attività anti-infiammatoria di 8 antimicotici (butoconazolo, ciclopiroxolamina, fluconazolo, miconazolo nitrato, sertaconazolo nitrato, terconazolo, tioconazolo e ketoconazolo) in diversi modelli preclinici di infiammazione e prurito cutaneo [8].

In vitro, il **sertaconazolo è risultato l'antimicotico più potente nel ridurre la liberazione di citochine da cellule T attivate**. La sua attività inibitoria si attua con modalità dose dipendente.

In vivo, il **sertaconazolo è attivo verso modelli di irritazione dermica da ipersensibilità da contatto, dermatite da contatto irritativo, infiammazione e prurito neurogenico**. Nessuno degli altri antimicotici valutati riduce significativamente l'infiammazione in tutti i modelli di irritazione dermica [8]. Quest'efficacia nella rapidità di riduzione dei sintomi acuti è stata confermata anche in studi clinici [9].

La terapia **per via orale** è indicata **nella candidiasi vaginale severa, in comorbilità con Candida intestinale, e/o nelle forme recidivanti** [2]. Il trattamento può essere effettuato con fluconazolo (150 mg) (con dose singola [5], settimanale [2] o a dosi decrescenti [11]); o itraconazolo 100 mg [14] (2 cps al dì per tre giorni ogni 15 gg) o altri antimicotici, fino a tre-sei mesi di terapia.

L'efficacia a sei mesi nel trial di Sobel e coll. (2004) [2] il fluconazolo (150 mg in dose singola), somministrato una volta la settimana e per sei mesi, previene le recidive nel:

- 90,8% dei casi (*versus* il 35,9% del gruppo placebo) a 3 mesi;
- 73,2% dei casi (*versus* il 27,8% del gruppo placebo) a 6 mesi;
- 42,9% dei casi (*versus* il 21,9% del gruppo placebo) a 9 mesi;

con alta significatività statistica ($p < 0,001$). L'efficacia a breve termine è dunque buona, ma nel lungo termine la prevenzione delle recidive resta difficile da ottenere. Ecco perché una **strategia multimodale**, attenta a rimuovere e/o curare le **condizioni predisponenti, precipitanti e di mantenimento**, può migliorare la possibilità di ridurre gli episodi di candida recidivante (Box 2).

Box 2. In pratica: *La strategia multimodale per prevenire la candida recidivante* [12]

- **promuovere un'igiene genitale accurata e stili di vita più salutari, anche nell'abbigliamento** [3]: per esempio, consigliare biancheria di cotone, limitare la protezione intima alla fase mestruale, evitando l'uso costante di salvaslip; sconsigliare i pantaloni troppo aderenti che possono causare microabrasioni della mucosa vestibolare e mantengono le secrezioni vaginali a contatto con la mucosa del vestibolo (che ha un diverso pH e un diverso ecosistema), favorendo una persistente risposta infiammatoria;
- riequilibrare **l'ecosistema del colon**, con dieta appropriata, a basso contenuto di lieviti e zuccheri semplici (specie glucosio): il colon è spesso il "mandante occulto" delle vaginiti recidivanti, sia da Candida, sia da Escherichia Coli e altri saprofiti patogeni;
- **controllare la glicemia e i livelli di Hb glicata** nelle donne con **Candidiasi recidivante**, oltre che nelle **diabetiche**. La vulnerabilità alle recidive di Candida è spesso il primo segno di un diabete non ancora diagnosticato. Infatti, il cattivo controllo glicemico predispone alle recidive da Candida, favorendo la Candida glabrata, più resistente alle terapie, e riduce la risposta agli antimicotici [5]. L'uso di tavolette di acido borico vaginali per 14 giorni potenzia la risposta agli antimicotici orali nelle diabetiche [10]. Queste tavolette possono essere usate due volte la settimana per prevenire le recidive nel lungo termine;
- **evitare gli antibiotici** se non sono davvero necessari [6]; in caso di anamnesi per infezioni da Candida, prescrivere antimicotici per bocca in parallelo alla cura antibiotica;
- **valutare con l'esame obiettivo**:
 - a) i **muscoli del pavimento pelvico**: se tesi e contratti, facilitano le microabrasioni della mucosa durante i rapporti sessuali, causano dispareunia introitale, ossia all'inizio della penetrazione, e nuove recidive da Candida, diventando fattori predisponenti e precipitanti per la vestibolite vulvare; se l'ipertono è diagnosticato, evitare la penetrazione fino alla normalizzazione del quadro e instaurare adeguata terapia multimodale, di cui fanno parte le tecniche di riabilitazione del muscolo elevatore con biofeedback elettromiografico, e/o lo stretching autopratificato (dopo training), la fisioterapia, ed eventualmente la tossina botulinica in caso di ipertono miogeno dell'elevatore [13].
 - b) il **pH vaginale** e quindi l'ecosistema vaginale (un'informazione utile anche per curare meglio le vaginiti recidivanti, anche da altri germi);
- **effettuare profilassi antimicotica** per os per sei mesi dopo l'attacco acuto con fluconazolo (150 mg) in dose singola [5], settimanale [2] o a dosi decrescenti [11]; o itraconazolo 100mg (2 capsule al dì per tre giorni ogni 15 giorni) o altri antimicotici. Data la possibile epatotossicità degli azolici, controllare periodicamente le transaminasi;
- il **sertaconazolo** è l'antimicotico in assoluto più efficace per controllare **l'infiammazione e il prurito** associati all'infezione da Candida [8], anche subclinica.



Per saperne di più

1. Seidman LS, Skokos CK (2005) An evaluation of butoconazole nitrate 2% site release vaginal cream (Gynazole-1) compared to fluconazole 150 mg tablets (Diflucan) in the time to relief of symptoms in patients with vulvovaginal candidiasis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 13(4):197-206
2. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, Hooton TM, Rompalo A, Sperling M, Livengood C 3rd, Horowitz B, Von Thron J, Edwards L, Panzer H, Chu Tc (2004) Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Eng J Med* 26; 351(9):876-83
3. Guaschino S, Benvenuti C, Sophy study Group (2008) Sophy project: an observational study of vaginal pH and lifestyle in women of different ages and in different physiopathological conditions. *Minerva Ginecol* 60:1-10
4. Ashman RB (2008) Protective and pathologic immune responses against *Candida albicans* infection. *Front Biosci* 13(1):3334-3351
5. Goswami D, Goswami R, Banerjee U, Dadhwal V, Miglani S, Lattif A, Kochupillai N (2006) Pattern of *Candida* species isolated from patients with diabetes mellitus and vulvovaginal candidiasis and their response to single dose oral fluconazole therapy. *J Infection* 52:111-117
6. Xu J, Schwartz K, Bartoces M, Monsur J, Severson RK, Sobel JD (2008) Effect of Antibiotics on Vulvovaginal Candidiasis: a MetroNet study. *J Am Board Fam Med* 21(4):261-268
7. Arukumaran S, Symonds IM, Fowlie A (2008) *Oxford Handbook of Obstetrics and Gynecology* Oxford University Press, p.111
8. Liebel F, Lyte P, Garay M, Babad J, Southall MD (2006) Anti-inflammatory and anti-itch activity of sertaconazole nitrate. *Arch. Dermatol Res* 298(4):191-199
9. Wang PH, Chao HT, Chen CI, Yuan CC (2006) Single-dose sertaconazole vaginal tablet treatment of vulvovaginal candidiasis. *J Chin Med Assoc* 69(6):259-263
10. Debari R, Goswami R, Banerjee U, Goswami D, Mandal P, Sreenivas V, Kochupillai N (2007) Prevalence of *Candida glabrata* and its Response to Boric Acid Vaginal Suppositories in Comparison with oral Fluconazole in Patients with Diabetes and Vulvovaginal Candidiasis. *Diabetes Care* 30:312-317
11. Donders G, Bellen G, Bytfebier G, Verguts L, Hinoul P, Walckiers R, Stalpaert M, Vereecken A, Van Eldere J (2008) Individualized decreasing-dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). *Am J Obstet Gynecol* 199(6):613
12. Graziottin A (2005) Il dolore segreto Mondadori
13. Graziottin A (2009) La vestibolite vulvare www.fondazionegraziottin.org
14. Karyotakis NC, Anaissie EJ (1994) The new antifungal azoles: fluconazole and itraconazole. *Curr Opin Infect Dis* 7:658-666