

# Cistiti e candidosi ricorrenti: ruolo dei biofilm

dalla relazione di

**Alessandra Graziottin**

Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica H. San Raffaele Resnati, Milano  
Presidente, Fondazione Graziottin per la cura del dolore nella donna - ONLUS

Il linguaggio medico relativo alla cura delle infezioni si esprime spesso con termini bellici che rimandano a concetti e strategie terapeutiche non sempre di successo. Ne sono un esempio i termini più frequentemente utilizzati per descrivere lo scopo dell'antibiotico terapia: «eradicare i germi», «eliminarli» «sconfiggere o debellare l'infezione». Ma l'antibiotico terapia, purtroppo, conduce spesso allo sviluppo di fenomeni di resistenza.

Come insegnano i saggi, restando in ambito militare, la vittoria si può ottenere conoscendo bene il terreno su cui avviene la battaglia e le condizioni ambientali. Con questo approccio le nuove prospettive terapeutiche di prevenzione delle forme di cistite ricorrente e delle candidosi includono non a caso prodotti che agiscono sia a livello vaginale che a livello vescicale e, più recentemente, sia a livello intestinale che a livello vescicale.

## **Biofilm patogeni extracellulari quali trigger di vaginiti e cistiti recidivanti**

Fino all'80% delle infezioni batteriche che colpiscono gli esseri umani nei Paesi Occidentali è causato da biofilm, che sono comunità di cellule batteriche e fungine, spesso di specie diverse, racchiuse in una matrice polimerica autoprodotta ed adesa a una superficie inerte o vivente, per esempio una mucosa (Figura 1).

Le vaginiti, ad esempio, possono essere descritte come una sindrome polimicrobica a crescita sessile caratterizzata da un significativo aumento della carica batterica aerobica, anaerobica e fungina e con un ceppo dominante.

Nella parte profonda del biofilm è presente una sottopopolazione di cellule dormienti (*persistent cells*) resistenti agli antibiotici e alle difese immunitarie che costituiscono il *reservoir* endogeno di germi patogeni, pronto a ripristinare la carica batterica una volta completata e sospesa la terapia antibiotica o antifungina.

La maggioranza delle donne con cistiti e vaginiti recidivanti presenta un biofilm patogeno vescicale e vaginale. La formazione del biofilm è quindi la causa dell'incompleta risposta agli antibiotici ed agli antifungini e dell'elevata prevalenza in ambito ginecologico di forme morbose recidivanti, antibiotico-resistenti e tendenti alla cronicizzazione.

La ridotta capacità d'azione degli antibiotici sui germi organizzati nei biofilm è

La maggioranza delle donne con cistiti e vaginiti recidivanti presenta un biofilm patogeno vescicale e vaginale

fondamentalmente dovuta a due fattori: prima di tutto alla difficoltà da parte degli antibatterici ad attraversare la matrice polisaccaridica del biofilm e quindi ad entrare in contatto con i batteri per esplicare su di essi la loro azione, in secondo luogo alla scarsa attività dell'antibatterico stesso sui batteri immersi nella matrice autoprodotta che, trovandosi in uno stato di quiescenza, sono meno suscettibili all'azione dell'antibiotico che per agire ha bisogno di germi in rapida crescita. Quando viene raggiunta una densità critica della popolazione batterica (*quorum*) si attivano geni specifici che modulano vari processi (*sensing*) tra cui la liberazione, dalla superficie del biofilm, di cellule planctoniche al fine di colonizzare altri siti (Figura 2).



Fig. 1 – Biofilm di *E. coli*. (Archivio A. Graziottin)

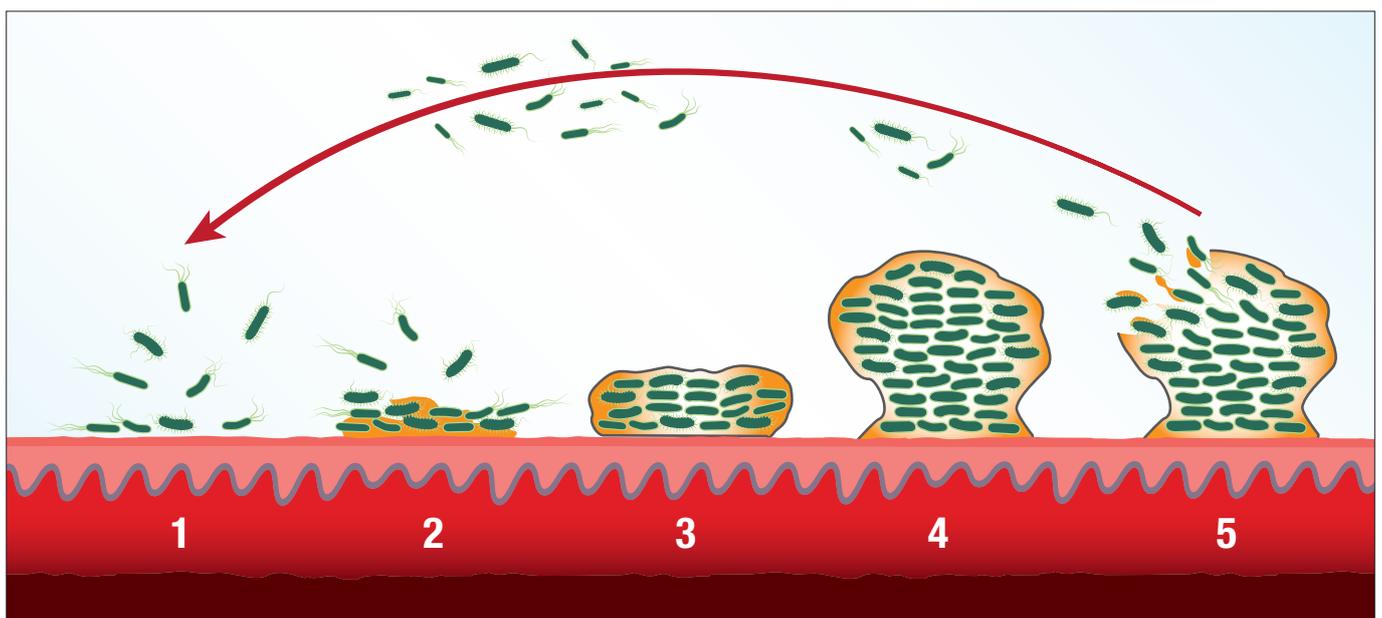


Fig. 2 – Ciclo di formazione del biofilm: 1, 2. adesione reversibile o irreversibile al substrato; 3. formazione di una colonia rivestita da biofilm 4. maturazione del biofilm 5. fase di rilascio dei batteri. (Mod da Dirckx et al, 2003)

### I biofilm patogeni endocellulari biofilm-like

Germi particolari, come l'*E. coli* uropatogeno (UPEC) portatore dell'*antigene K*, possono aderire alla mucosa con le fimbrie, liberarsi della capsula ed entrare nella cellula uroteliale, dividersi ed invadere così l'urotelio (dando luogo a strutture *biofilm-like*). Si tratta di cellule batteriche, di un unico ceppo di UPEC, che costituiscono delle comunità batteriche intracellulari (*Intracellular Bacterial Communities*, IBCs) che successivamente, attraverso la lisi della cellula o l'esfoliazione cellulare, promuovono nell'organismo nuovi siti di colonizzazione e quindi una re-infezione endogena vescicale (Figura 3).

In generale, da un biofilm maturo, sia esso monospecie che multispecie, singoli batteri e aggregati microbici si distaccano in modo continuo, fungono da "inoculo persistente" promuovendo nell'organismo nuovi siti di colonizzazione e danno luogo alle cosiddette infezioni polimicrobiche antibiotico-resistenti tutte a crescita sessile e tendenti alla cronicizzazione.

La presenza di biofilm patogeni è il denominatore comune che sottende vaginiti e cistiti ricorrenti, le cui caratteristiche cliniche comprendono una lenta comparsa, la presenza di sintomi lievi o moderati, la resistenza alle difese dell'ospite ed agli agenti antimicrobici.

Per ridurre il binomio diabolico di vaginiti e cistiti recidivanti è necessario agire sul microbiota e sul controllo della barriera intestinale, oltre che vaginale (Graziottin, Zanello, 2015; Graziottin, Zanello, D'Errico, 2014). La strategia terapeutica richiede un'azione combinata per ricreare le condizioni fisiologiche endogene di controllo dei ceppi aggressori, rinforzare la barriera intestinale riducendo la "massa critica" di *E. coli* intestinale e destrutturare i biofilm così da esporre i germi alle difese immunitarie o agli antibiotici.

Per ridurre il binomio diabolico di vaginiti e cistiti recidivanti è necessario agire sul microbiota e sul controllo della barriera intestinale, oltre che vaginale

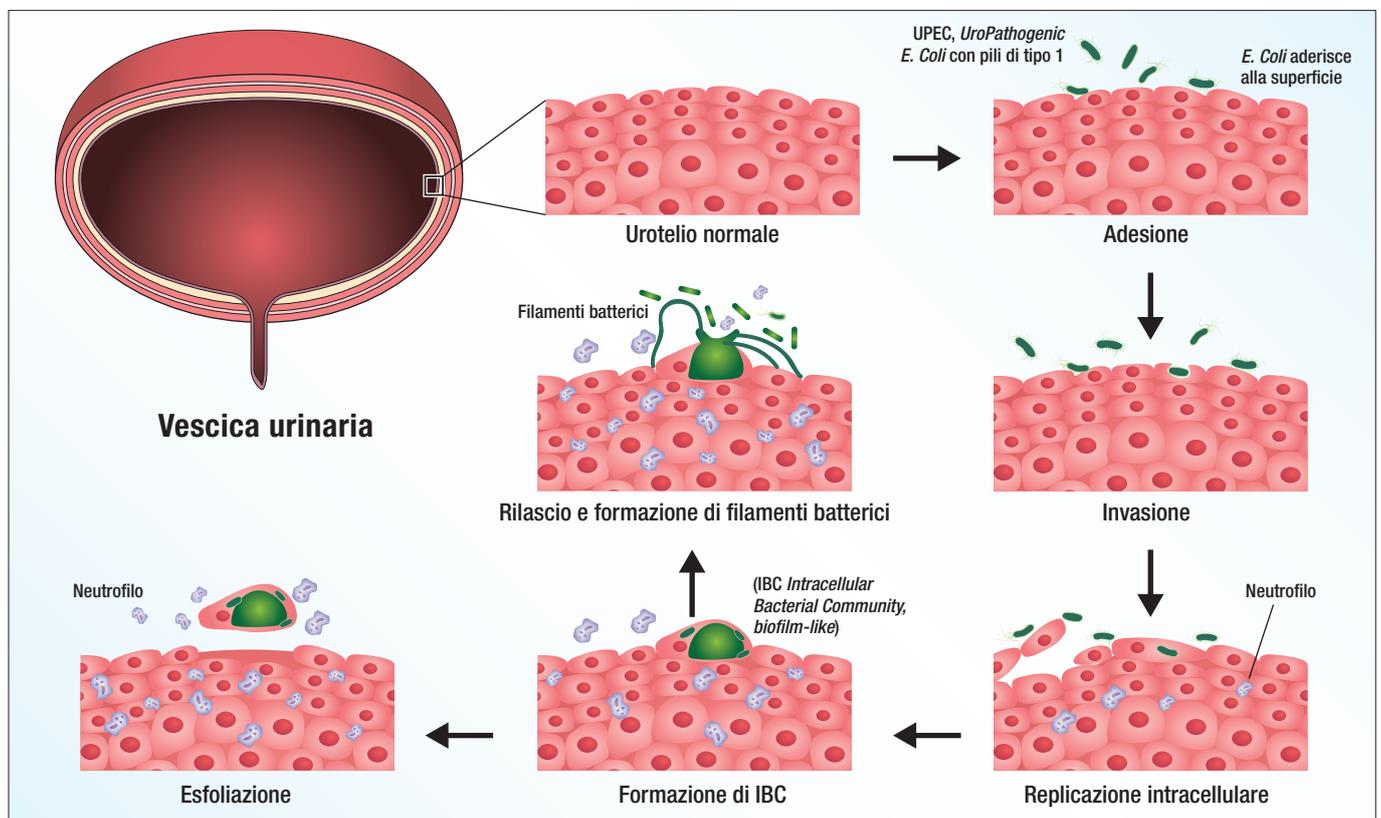


Fig. 3 – Gli UPEC possono aderire alla mucosa con le fimbrie, liberarsi della capsula ed entrare nella cellula uroteliale, dividersi ed invadere l'urotelio dando luogo a strutture biofilm-like. (Mod da Rosen DA et al, 2007)

**Altri fattori predisponenti possono essere la carenza di estrogeni, la mancanza di eccitazione durante il rapporto sessuale, l'eccessiva contrazione dei muscoli del pavimento pelvico**

### **Fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento delle cistiti**

Le donne affette da cistiti recidivanti presentano una colonizzazione vaginale di *Escherichia coli* anche durante i periodi asintomatici ed una inversione del rapporto numerico tra coliformi e lattobacilli vaginali a discapito di questi ultimi. Inoltre, tra i fattori predisponenti lo sviluppo della cistite, si è evidenziato che nei 14 giorni precedenti la recidiva aumentano i batteri periuretrali (dal 46% al 90%), la batteriuria (dal 7% al 69%) e la esterasi leucocitaria (dal 31% al 64%), così come la sintomatologia vaginale (dal 3% al 43%).

Si è inoltre rilevato che spesso (in circa il 60% dei casi) una cistite recidivante compare dopo un rapporto sessuale (dopo 24-72 ore).

Si sta inoltre delineando, con sempre maggiore evidenza, il ruolo dell'intestino quale "mandante occulto" di molte patologie, incluse le infezioni del tratto urinario (UTIs).

La sindrome dell'intestino permeabile (*leaky gut*) genera il passaggio per continuità dei batteri patogeni dall'intestino alle vie urinarie: questa condizione clinica è aggravata se la donna soffre di stipsi che di per sé genera infiammazione.

Altri fattori predisponenti possono essere la carenza di estrogeni, la mancanza di eccitazione durante il rapporto sessuale, l'eccessiva contrazione dei muscoli del pavimento pelvico.

La carenza di estrogeni, fisiologica dopo la menopausa, rende la vescica più vulnerabile all'attacco dei germi e più sensibile ai traumi meccanici. Senza estrogeni infatti, scompare il *Lactobacillus acidophilus* che risiede in vagina durante l'età fertile e che, mantenendo l'ambiente vaginale ad un pH attorno a 4, lo protegge dai germi provenienti dall'intestino.

In assenza di estrogeni e di *L. acidophilus* le secrezioni vaginali diventano meno acide (il pH vaginale sale a 6 o addirittura 7) consentendo ai germi intestinali di aggredire sia la vagina che la vescica.

La carenza di estrogeni causa inoltre secchezza vaginale e favorisce l'atrofia della mucosa della vagina e dell'uretra, anch'essi fattori predisponenti l'insorgenza di cistiti.

In tema di disordini dell'eccitazione sessuale della donna, per un problema di desiderio o perché la donna avverte dolore già prima del rapporto (vestibolodinia o vulvodinia), viene meno la fisiologica protezione dell'uretra.

L'uretra, infatti, è circondata da una fitta rete di vasi sanguigni che con l'eccitazione si congestionano e formano una sorta di "ammortizzatore" che protegge l'uretra stessa ed il trigono vescicale dalla sollecitazione meccanica della penetrazione. Se però l'eccitazione è insufficiente, questa protezione viene meno, predisponendo quindi a vaginiti e cistiti.

Un ulteriore e diverso fattore predisponente riguarda un'eccessiva contrazione dei muscoli del pavimento pelvico, che rende difficile e doloroso il rapporto. La comorbilità tra infezioni del tratto urinario e vestibulodinia provocata (ad esempio da penetrazione) e dispareunia è del 60%.

### **Prevenzione delle recidive: le opzioni terapeutiche oltre all'antibioticoterapia**

Il presupposto terapeutico per la prevenzione e il trattamento delle infezioni uroginecologiche recidivanti risiede in una corretta alimentazione ed in un appropriato stile di vita in modo da migliorare la peristalsi intestinale e l'omeostasi della flora batterica.

Per far ciò è necessario:

- agire sul microbiota intestinale ricreando le condizioni fisiologiche di proporzione ottimale tra diversi microrganismi ed eventualmente introducendo ceppi in grado di effettuare un controllo endogeno con la modulazione della crescita delle diverse specie microbiche
- riparare i danni della mucosa intestinale
- inibire l'adesione delle cellule batteriche all'uroepitelio
- disgregare le matrici polisaccaridiche dei biofilm batterici.

### Modulazione del microbiota intestinale

Tra le opzioni disponibili che possono essere utilizzate per intervenire sulla modulazione del microbiota intestinale abbiamo *Saccharomyces boulardii*, un lievito di origine tropicale che essendo un eucariota, a differenza dei lattobacilli, procarioti, è insensibile all'azione degli antibiotici e può essere somministrato in combinazione a questi ultimi. Inoltre, essendo un eucariota, anche se somministrato contemporaneamente agli antibiotici non può trasferire resistenza ai batteri.

È attivo a temperature superiori a 30°C ed è insensibile al pH gastrico ed ai succhi digestivi. Somministrato per via orale, non colonizza e non si sostituisce alla flora intestinale, ma transita svolgendo le proprie attività metaboliche che comprendono l'antagonismo microbiologico, l'azione anti-secretoria ed anti-tossinica, l'azione immunomodulante e quella antinfiammatoria e la stimolazione del trofismo degli enterociti.

Un caso diverso è quello del ceppo di *Escherichia coli* Niessle (EcN) isolato nel 1917 dal prof A. Nissle da cui prese il nome. Nonostante questo batterio appartenga alla famiglia degli *E. coli*, non soltanto non è patogeno, ma è l'unico in grado di contrastare direttamente i ceppi patogeni di *E. coli* competendo con loro per i nutrienti e la colonizzazione della mucosa.

L'azione antibatterica si esplica inoltre in maniera diretta, tramite la produzione di batteriocine, ed indiretta, comunicando con le cellule della mucosa intestinale che in risposta producono altre sostanze battericide (defensine).

EcN è anche in grado di rafforzare le giunzioni strette tra le cellule dell'epitelio colico, riducendo efficacemente la *leaky gut syndrome*. Infine, possiede proprietà immunomodulanti.

### Monurelle plus: cambia la prospettiva

Monurelle Plus contrasta le infezioni del tratto urinario con un meccanismo d'azione innovativo perché è il primo prodotto che agisce all'origine ovvero a livello intestinale dove lo xiloglucano, che è il suo componente principale, si inserisce nello strato di mucina della superficie epiteliale intestinale e inibisce l'adesione e la crescita dei batteri patogeni Gram negativi (Figura 4).

L'attività biomeccanica migliora l'effetto barriera della mucosa intestinale ostacolando la tras migrazione batterica. Monurelle Plus contiene Xiloglucano, Hibiscus e Propoli.

Lo xiloglucano è un polisaccaride lineare estratto dai semi di *Tamarindus indica* con proprietà mucoprotettive che svolge la sua azione a livello intestinale; Hibiscus e Propoli hanno la capacità di acidificare leggermente le urine attenuando la crescita batterica nel tratto urinario (Figura 4). Il nuovo dispositivo viene eliminato per via fecale, non ha effetti farmacologici né sistemici, non interagisce con altri farmaci e può essere associato alla terapia antibiotica.

Tra le opzioni disponibili che possono essere utilizzate per intervenire sulla modulazione del microbiota intestinale abbiamo *Saccharomyces boulardii*, un lievito di origine tropicale che essendo un eucariota, a differenza dei lattobacilli, procarioti, è insensibile all'azione degli antibiotici e può essere somministrato in combinazione a questi ultimi

Monurelle Plus contrasta le infezioni del tratto urinario con un meccanismo d'azione innovativo perché è il primo prodotto che agisce all'origine ovvero a livello intestinale dove lo xiloglucano, che è il suo componente principale, si inserisce nello strato di mucina della superficie epiteliale intestinale e inibisce l'adesione e la crescita dei batteri patogeni Gram negativi

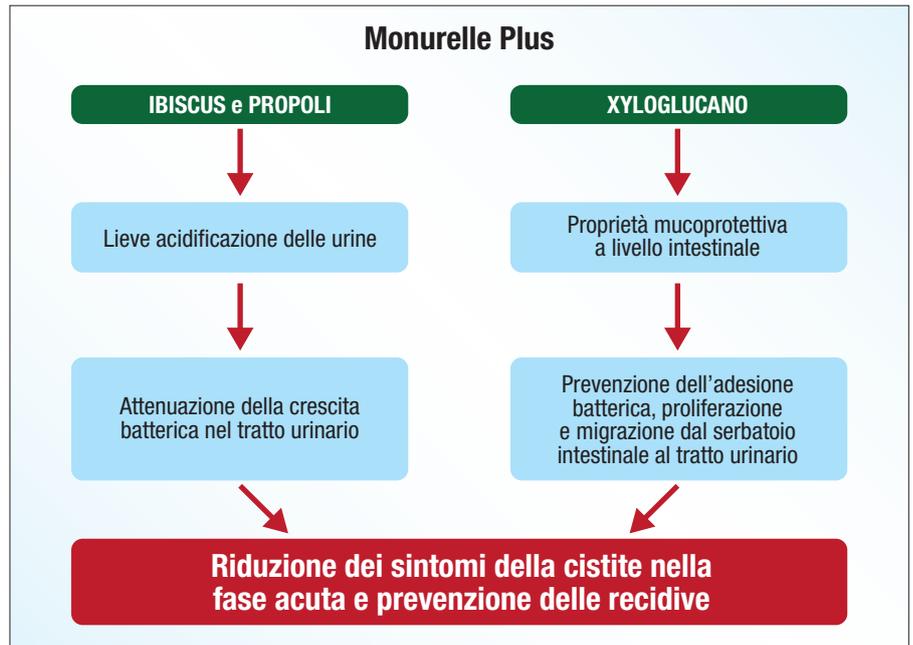


Fig. 4 – Componenti e proprietà di Monurelle Plus

### Conclusioni

- ▶ Le nuove conoscenze raccomandano di rimodulare le strategie di prevenzione e terapia delle vaginiti e delle cistiti recidivanti adottando un approccio multidisciplinare.
- ▶ Il controllo dei fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento prevedono *in primis* un'azione sull'intestino.
- ▶ È importante ricreare le condizioni fisiologiche di proporzione ottimale tra i diversi microrganismi intestinali e sfruttarne altri, come i lieviti, per effettuare un controllo endogeno.
- ▶ È fondamentale utilizzare prodotti che a livello intestinale rinforzino le frontiere, ovvero migliorino l'effetto barriera selettiva della mucosa intestinale.