



### VAGINOSI BATTERICA

## Vaginosi batterica in gravidanza: un rischio da valutare

La Vaginosi Batterica (VB) è la causa più frequente di secrezioni vaginali nella popolazione generale in età riproduttiva.

In ginecologia, studi controllati hanno dimostrato che la VB aumenta il rischio d'infezioni del tratto genitale, incluse le cervicitis croniche, le infezioni dopo interventi post-operatori, e l'acquisizione di malattie sessualmente trasmesse che include l'HIV.

In ostetricia, la VB si associa ad aumentato rischio d'aborto, amnionite, insufficienza placentare, parto prematuro, basso peso alla nascita, e mortalità perinatale (si veda la corposa review di Menezes et al, 2009)[1]. Purtroppo la VB è sottodiagnosticata in gravidanza, con omissione diagnostica dei rischi ostetrici associati.

È caratterizzata da una complessa e variabile alterazione dell'ecosistema vaginale con tipica riduzione dei ceppi di Lactobacillus, in particolare L. crispatus e L. jensenii, e conseguente riduzione di acido lattico e perossido d'idrogeno, e con aumento di Prevotella, Mobiluncus, Haemophilus vaginalis (o Gardnerella) e altri anaerobi.

Studi con PCR hanno dimostrato che il tipo di composizione dell'ecosistema e il tipo di popolazioni che si riducono dopo il trattamento (per esempio, con metronidazolo) sono predittive dei casi responsivi e dei casi, invece, che tendono alla persistenza e alla recidiva [2]. Questo potrebbe anche spiegare perché solo una parte delle donne gravide con VB vada incontro a patologie ostetriche importanti [3].

È possibile che, in realtà, il termine vaginosi batterica comprenda una serie molto eterogenea di popolazioni: questo spiegherebbe la diversità di sintomi (dalle asintomatiche alle donne molto disturbate da secrezioni, leucorrea odorosa, bruciori), di risposta alla terapia e di tendenza alla recidività.

La VB causa leucorrea e caratteristico odore di pesce avariato, che tuttavia è presente solo in una minoranza di donne con VB. Tale odore può essere spontaneo, o provocato utilizzando il KOH su un vetrino su cui sono poste alcune gocce di secreto vaginale.

La VB si associa ad aumento del pH vaginale (al di sopra di 4,7), dovuto alla riduzione dell'acido lattico prodotto dai lattobacilli e aumento delle amine.

I germi tipici della VB producono acido succinico, che inibisce la chemiotassi dei globuli bianchi e sialidasi. Quest'ultimo enzima frammenta le molecole di mucina, causa la leucorrea, favorisce l'adesione batterica alle cellule della parete vaginale, facilita la lisi della parete dei globuli bianchi, contribuendo a molti dei sintomi lamentati dalle donne. Fermentano inoltre le amine vaginali con produzione del tipico odore di pesce avariato.

### Prevalenza

La VB è presente nel 8-23% delle donne in età fertile [3,4]. La prevalenza varia dal 4% nelle studentesse universitarie asintomatiche, al 60% delle donne che afferiscono a un ambulatorio per la cura delle malattie sessualmente trasmesse. Spesso è in co-morbilità con altre infezioni vaginali.

Nelle donne gravide la prevalenza varia dal 14% al 21% nei paesi occidentali, mentre nelle popolazioni asiatiche varia dal 13,6 al 18% [1].

## Fattori di rischio

I fattori di rischio includono [5]:

**stress psicosociale** (OR=2,05). Uno dei meccanismi più plausibili è che l'attivazione della via adrenergica induca una modificazione – qualitativa e quantitativa – delle secrezioni sia delle ghiandole esocrine del colon, sia vaginali. Questo favorirebbe un'alterazione degli ecosistemi colonico e vaginale, con iperattivazione mastocitaria, alterata permeabilità di membrana e traslocazione di germi di possibile provenienza colonica. Questo potrebbe associarsi alla riduzione di ceppi abitualmente dominanti e proliferazione di germi minoritari. Di certo, una modificazione critica associata è la modificazione del pH vaginale che, salendo al di sopra della soglia critica di 4,7, favorisce lo squilibrio tra diverse popolazioni di microrganismi

- **disagiate condizioni socioeconomiche** (OR= 2,38-2,61, a seconda del reddito)
- **razza nera** (OR= 3,31)
- **uso frequente di lavande vaginali** (OR= 2,33, quando la lavanda è effettuata più di una volta alla settimana). Attenzione: la lavanda è da intendersi più come marker di "autoterapia", in risposta a sintomi persistenti di leucorrea odorosa, che non come causa di vaginosi!
- **maggior frequenza di rapporti sessuali** (OR=1,31-1,64, per frequenze, rispettivamente, di 1-3 volte a settimana e 4-7 volte a settimana), il che sottolinea il ruolo del partner nella persistenza e nelle recidive [5]
- **aumento dei grassi saturi nella dieta** [6] (Box 1)
- **rapporti omosessuali tra donne**, come indicato da uno studio recentissimo condotto all'Università di Seattle [4]

Nota positiva: nello studio di Nansel et al. (2006) [5], l'uso di contraccettivi ormonali è associato a riduzione del rischio di VB, con un OR di 0,58.

## Diagnosi

La VB può essere sospettata in base ai **criteri di Amsel**:

- **secrezione vaginale omogenea e sottile**
- **pH vaginale superiore a 4,5**
- **"whiff test" positivo (con KOH)**
- **presenza di "Clue cells" nell'esame a fresco delle secrezioni**

### Box 1. Alimentazione e rischio di Vaginosi Batterica

La dieta può aumentare la probabilità di vaginosi batterica? Sì. Uno studio condotto su 1521 donne (86% afroamericane) nel corso di un'indagine più ampia sulla microflora intestinale, ha dimostrato che il rischio di VB:

- **aumenta del 50% con l'aumentare dei grassi nella dieta** (OR=1,5,1;1-2,4). Il 42% delle donne esaminate aveva una VB secondo i criteri di Nugent, e di esse il 14,9% presentava una vaginosi con sintomi severi. In questo gruppo, il rischio di VB aumentava con l'aumento dei grassi totali (OR= 2,3;1,3-4,3), dei grassi saturi (OR=2,1;1,2-3,9), e monoinsaturi (OR=2,2;1,2-4,1)
- **si riduce del 60% con l'incremento di folati** (OR=0,4; 0,2-0,8), **di vitamina E** (OR=0,4;0,2-0,8) **e di calcio** (OR= 0,4;0,3-0,7)

La modificazione della dieta, con riduzione dei grassi e aumento di folati, della vitamina E e del calcio, potrebbe contribuire a ridurre la vulnerabilità alla VB e alle sue recidive [6]. Il meccanismo d'azione più probabile è attraverso un'azione sull'ecosistema intestinale e, secondariamente, vaginale anche se non è esclusa un'azione diretta sulle capacità di difesa dell'ospite.



Di questi, i criteri più sensibili sono il pH e la secrezione vaginale (97%); quest'ultima tuttavia ha la minore specificità (26%). Il criterio con la maggiore specificità era il test delle clue cells (86%), che però presuppone che il ginecologo abbia in studio un microscopio ottico e sappia leggere l'esame a fresco [7].

L'esame colturale e, meglio ancora, il PCR test (polymerase chain reaction) che valuta il DNA batterico, può qualificare meglio il tipo di microrganismi prevalenti.

### Terapia

Una caratteristica tipica della VB, anche in gravidanza è l'alta tendenza alle recidive (Box 2). Diventa quindi essenziale agire sui fattori predisponenti, modificando i fattori di rischio e agendo per mantenere il pH vaginale inferiore a 4,5; sui fattori precipitanti, quali lo stress psicosociale o i rapporti con partner a rischio di trasmissione di VB e altre malattie sessualmente trasmesse, mediante l'uso del profilattico; sui fattori di mantenimento, con una diagnosi più precoce di VB e una terapia più accurata.

La valutazione del pH vaginale dovrebbe far parte della semeiologia routinaria del ginecologo e dell'ostetrico, data l'elevata morbilità, soprattutto ostetrica, associata alla VB, e il costo assolutamente minimo dello stick, la cui applicazione richiede pochi secondi.

L'individuazione in gravidanza di un pH superiore a 4,7, in assenza dei sintomi di VB, dovrebbe indurre a considerare:

- a) una modifica dello stile di vita, così da avere una riduzione dello stress, quando possibile, e una riduzione dei grassi saturi, aumentando invece acido folico, calcio e vitamina E (tre sostanze oltretutto preziose in gravidanza!)
- b) un intervento preventivo con acidificanti vaginali, tra cui la Vitamina C in tavolette può svolgere un ruolo primario date le sue caratteristiche d'efficacia, sicurezza e tollerabilità, anche in gravidanza (Box 3)

### Box 2. Cause di recidiva delle vaginosi batteriche

- 1) re-infezione da parte di partner maschile colonizzato con microrganismi associati alla VB
- 2) persistenza dei microrganismi associati alla VB, inibiti ma non uccisi durante la terapia
- 3) inefficacia del processo di ri-colonizzazione vaginale da parte della flora a predominanza lattobacillare dopo la terapia
- 4) mancata attenzione al livello di estrogenizzazione vaginale
- 5) persistenza di un fattore non identificato (stress psicosociale?) nella donna, che la rende suscettibile alle recidive
- 6) persistenza di abitudini alimentari inadeguate
- 7) mancata assunzione in quantità ottimali di acido folico, vitamina E e calcio, anche in gravidanza

modificato da [8]

### Box 3. Vaginosi batterica e gravidanza: ruolo della vitamina C

- La VB costituisce un serio – e negletto – fattore di rischio per l'aborto, rottura prematura delle membrane secondaria ad amnionite, insufficienza placentare, parto pretermine, basso peso alla nascita, morte perinatale
- 250 mg/die di vitamina C in tavolette, applicate in vagina, sono efficaci nell'abbassare il pH vaginale [9]
- La vitamina C può essere usata anche in gravidanza
- La sua pronta efficacia, dimostrata anche in questo studio, la rende particolarmente utile tutte le volte in cui si voglia abbassare un pH alterato, così da curare la vaginosi associata in modo più fisiologico
- La sua efficacia nel ridurre la VB è stata dimostrata in studi controllati verso placebo [8]. I vantaggi sono molteplici: meccanismo d'azione articolato, in quanto la vitamina C non si limita ad abbassare il pH vaginale, ma agisce anche interferendo con i prodotti catabolici della flora anomala, così da favorire i meccanismi compensativi che accelerano il ripristino della flora fisiologica.

Tra l'altro, l'uso della vitamina C per ridurre il pH vaginale sta guadagnando crescente consenso nella classe medica (in Francia, per esempio, è il primo prodotto prescritto dai ginecologi per abbassare il pH vaginale). La vitamina C è considerato il prodotto acidificante vaginale più maneggevole in gravidanza.

In caso di pH superiore a 4,7 e VB sintomatica, in gravidanza, una corposa review Cochrane della letteratura, cui si rimanda [1] conclude che:

- l'evidenza non mostra alcun beneficio nel trattamento antibiotico preventivo della VB asintomatica in gravidanza per prevenire il parto pretermine (evidenza di grado D)
- c'è una evidenza, seppur limitata, che il trattamento precoce in gravidanza delle vaginosi possa ridurre il parto pretermine
- i risultati di trial controllati nelle donne gravide affette da VB hanno dato risultati variabili, che vanno da una riduzione dell'80% a un aumento di rischio di 2 volte (!), nelle donne trattate con antibiotici, nonostante il largo numero di gravide coinvolte nei trial. Questa eterogeneità di effetti può essere dovuta a differenze genetiche nelle partecipanti, ai criteri diagnostici, all'epoca di gravidanza in cui si è iniziato il trattamento e alla sua durata nel tempo [1]

Dopo il trattamento antibiotico di prima scelta (Box 4) si può proseguire con una strategia di prevenzione delle recidive, tra cui si può collocare la vitamina C somministrata in tavolette, per via vaginale, a di alterni o con dosaggio quotidiano, a seconda del pH ottenuto, anche fino al termine della gravidanza stessa.

#### Box 4. Raccomandazioni per il trattamento della vaginosi batterica nelle donne\*

##### Prima scelta:

- 1) metronidazolo per via orale (500 mg due volte al dì per 7 giorni)
- 2) clindamicina al 2% per via vaginale (una applicazione alla sera per 7 giorni)
- 3) metronidazolo in gel per applicazioni vaginali (una o due applicazioni al giorno per 5 giorni)
- 4) metronidazolo per via orale in dose unica (2 g)
- 5) clindamicina per via orale (300 mg due volte al dì per 7 giorni)

##### Seconda scelta:

amoxicillina

Non c'è consenso sull'opportunità o meno di trattare le donne asintomatiche.

\*modificato da Center for Disease Control and Prevention of Atlanta, USA, (2000) e Menezes et al. (2009) [1]

## Conclusioni

L'obiettivo di **mantenere un basso pH** è essenziale per intervenire sui fattori che favoriscono la vaginosi batterica in gravidanza. Gli antibiotici, data la non conclusività degli studi controllati, vanno usati con intelligenza clinica anche perché possono concorrere a selezionare ceppi resistenti di batteri, oltre a favorire la proliferazione della Candida.

## Per saperne di più

1. Menezes EV, Yacoob MY, Soomro T, Haws RA, Darmstadt GL, Bhutta ZA (2009) Reducing stillbirth: prevention and management of medical disorders and infections during pregnancy. BMC Pregnancy childbirth 9(S1):S4
2. Fredericks DN, Fiedler TL, Thomas KK, Mitchell CM, Marrazzo JM (2009) Changes in vaginal bacterial vaginosis with intravaginal metronidazole therapy for bacterial vaginosis as assessed by quantitative PCR. J Clin Microbiol 47 (3):721-726
3. Marrazzo JM (2006) A persistently enigmatic ecological mystery: bacterial vaginosis. J Infectious Diseases 193, 1475-1477 (editorial)



4. Marrazzo JM, Thomas KK, Fiedler TL, Ringwood K, Fredricks DN (2008) Relationship of specific vaginal bacteria and bacterial vaginosis treatment failure in women who have sex with women. *Ann Int Med* 149(1):20-28
5. Nansel TR, Riggs MA, Yu KF, Andrews WW, Schwebke JR, Klebanoff MA (2006) The association of psychosocial stress and bacterial vaginosis in a longitudinal cohort. *Am J Obstet Gynecol* 194, 381-386
6. Neggers YH, Nansel TR, Andrews WW, Schwebke JR, Yu KF, Goldenberg RL, Klebanoff MA (2007) Dietary intake of selected nutrients affects bacterial vaginosis in women. *J Nutrition* 137(9):2128-2133
7. Simoes JA, Discacciati MG, Brolazo EM, Portugal PM, Dini DV, Dantas MC (2006) Clinical diagnosis of bacterial vaginosis. *Int J Obstet Gynecol* 94, 28-32
8. Petersen EE, Magnani P (2004) Efficacy and safety of vitamin C vaginal tablets in the treatment of non specific vaginitis. A randomized, double blind, placebo controlled study. *European J Obstetrics & Gynecology* 117; 70-75
9. Polatti F, Rampino M, Magnani P, Mascarucci P (2006) Vaginal pH-lowering effect of locally applied vitamin C in subjects with high vaginal pH. *Gynecol Endocrinol* 22(4):230-234