

Candida recidivante - Prima parte: Aspetti generali

Prof.ssa Alessandra Graziottin

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica H. San Raffaele Resnati, Milano

Indice

Che cos'è la Candida?	pag. 1
Caratteristiche epidemiologiche generali	pag. 1
Box 1 – Epidemiologia e complicità dell'infezione da Candida: dati specifici	pag. 2
Quando la Candida inizia a dare problemi?	pag. 2
Fattori legati all'aggressività del germe	pag. 2
Fattori legati al sistema immunitario dell'ospite	pag. 3
Box 2 – La Candida in Italia	pag. 3
Approfondimenti generali	pag. 4
Approfondimenti specialistici	pag. 4
Vestibolite vulvare e vulvodinia - Schede mediche disponibili sul sito della Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna	pag. 5

Che cos'è la Candida?

La Candida Albicans è **un fungo "opportunisto"**, capace di colonizzare in modo stabile la mucosa vulvare e vaginale, senza dare sintomi o segni di malattia. Una situazione di non belligeranza che, in termini medico-scientifici, è definito **"commensalismo"**: un'interazione simbiotica in cui il fungo approfitta del nutrimento offerto dall'organismo umano, senza procurare sofferenza o disturbo, e che è frutto di **un equilibrio dinamico tra le caratteristiche aggressive del germe e l'immunosorveglianza attiva dell'ospite** (Cassone et Al, 2007).

Come vedremo, i problemi sorgono quando questo equilibrio si spezza, a causa di un'accresciuta aggressività del fungo e/o di un indebolimento delle difese immunitarie della donna.

Il ruolo dell'immunità, soprattutto locale, appare quindi cruciale per comprendere la vulnerabilità all'infezione e, soprattutto, alle recidive (Weissenbacher et Al, 2009).

Caratteristiche epidemiologiche generali

Il 28,1% delle adolescenti che si rivolgono agli ambulatori pubblici italiani per una visita ginecologica ha una **vulvovaginite da Candida** (Guaschino et Al, 2008). Un dato che rispecchia i dati internazionali. La percentuale resta elevata anche nelle età successive (cfr. box 1 e 2).

La Candida vulvovaginale, dal 10 al 50% dei casi, tende inoltre a recidivare. Si parla di **candidiasi recidivante** quando la donna presenta 4 o più episodi di vulvovaginite da Candida in un anno (Weissenbacher et Al, 2009). Come vedremo, è quindi appropriato parlare della candidiasi vulvovaginale – ma anche intestinale – come di una vera e propria emergenza che richiede **competenza diagnostica** e **accuratezza terapeutica multimodale**, per evitare le

frequenti recidive che costituiscono un ulteriore concretissimo problema (Croxtall & Plosker, 2009).

Box 1 – Epidemiologia e complicitanze dell'infezione da Candida: dati specifici

- Il 18% delle **donne asintomatiche** ha cultura vaginale positiva per Candida (Xu et Al, 2008)
 - Il 5-8% delle donne nella popolazione generale ha una **candidiasi attiva sintomatica** (Sobel et Al, 2004)
 - Il 75% delle donne ha **almeno un episodio** di candidiasi vaginale nel corso della vita
 - Dal 5-10 al 40-50% delle donne riporta **recidive di Candida** nel corso dell'esistenza (Weissenbacher et Al, 2009; Seidman & Skokos, 2005)
 - Il 22% delle donne con candidiasi successiva agli antibiotici sviluppa una **vestibolite vulvare** (Xu et Al, 2008)
 - La **gravidanza** costituisce un periodo di aumentata vulnerabilità alla Candida, per gli alti livelli di estrogeni, la modificazione dell'ecosistema vaginale, la ridotta competenza immunitaria cellulare e l'aumento del glicogeno vaginale
 - L'80-89% delle vulvovaginiti da Candida è dovuto alla Candida **Albicans** (Seidman & Skokos, 2005; Vermitsky et Al, 2008)
 - Le rimanenti sono causate dalla Candida **Glabrata** (7,9%), **Krusei** (1,7%) e **Tropicalis** (1,4%)
 - La Glabrata è la più frequente nelle **donne diabetiche** (Goswami et Al, 2006)
 - Le **specie non Albicans** aumentano con l'età della donna, probabilmente per una selezione di ceppi resistenti secondaria alle prolungate terapie antimicotiche (Vermitsky et Al, 2008)
-
-

Quando la Candida inizia a dare problemi?

Come abbiamo visto, la presenza asintomatica della Candida, in forma di "commensale" posto sulla mucosa vaginale, risulta da un ben preciso **equilibrio dinamico** tra la tendenza del fungo a moltiplicarsi e ad aggredire i tessuti circostanti, e i fattori di difesa dell'ospite (immunità cellulare e umorale, innata e acquisita).

La transizione da colonizzazione asintomatica a candidiasi sintomatica può dunque avvenire per:

- aumentata **aggressività/virulenza** del germe, e/o
- alterazione o perdita dei **meccanismi di difesa** dell'ospite.

Fattori legati all'aggressività del germe

Fattori di virulenza sono espressi alla superficie del fungo e hanno un ruolo attivo nell'infezione. In particolare, enzimi della famiglia delle aspartico-proteinasi secrete (Sap, Secreted Aspartic Proteinase) e un numero di adesine di natura proteica e/o glicoproteine hanno **un ruolo chiave nell'adesione alle cellule della mucosa vaginale o intestinale**, prerequisito per la citotossicità successiva.

La virulenza è espressa anche dalla **capacità della Candida di formare ife**, che non solo costituiscono la forma attiva ma hanno anche la potenziale capacità di sottrarsi alle difese

immunitarie (“immunoescape properties”) (Cassone et Al, 2007).

Fattori legati al sistema immunitario dell'ospite

Nei **soggetti che non vanno incontro a recidive** – se non dopo trattamento antibiotico o in gravidanza – è possibile che l’immunità specifica, indotta anche da episodi sub-clinici, sia poi potenziata da un equilibrato commensalismo, e sia quindi in grado di prevenire l’inizio di un’infezione cronica (Cassone et Al, 2007).

Nei **soggetti vulnerabili alle recidive**, invece, alcune **Sap** sono in grado di attaccare e distruggere l’architettura epiteliale della mucosa vaginale, eliminando sia le capacità fisiche di membrana sia le proprietà antifungo. In risposta all’attacco, le cellule epiteliali producono una cascata di **citochine infiammatorie** – tumor-necrosis factor alfa, interleuchina 10 (IL-10) e gamma interferone – che possono variamente potenziare le capacità di difesa dell’ospite, attivando al contempo i sintomi soggettivi dell’inflammazione.

Anticorpi anti-Sap, nel topo, hanno dimostrato di essere in grado di inibire la virulenza della Candida, aprendo la strada a una **nuova via preventiva e terapeutica**, anche se sono necessari studi ulteriori prima che questa strada terapeutica entri nella pratica clinica corrente. Si tratta in ogni caso di una prospettiva estremamente interessante, in quanto la terapia antimicotica è efficace sul singolo attacco ma non è in grado di prevenire in modo consistente le recidive, di cui è possibile solo ridurre la frequenza aumentando l’intervallo di tempo tra un attacco e l’altro. Inoltre, occorre tenere presente che **i ripetuti trattamenti antimicotici** possono indurre resistenza al farmaco, modificare lo spettro della specie di Candida infettante e aumentare i ceppi di non-Candida Albicans, intrinsecamente resistenti (Cassone et Al, 2007).

L’**immunità locale** sembra essere criticamente in gioco nella vulnerabilità alle recidive (Weissenbacher et Al, 2009). Per esempio, nelle donne con candidiasi recidivante sintomatica, rispetto ai controlli sani, sono significativamente maggiori le concentrazioni di interleuchina 4 (IL-4) ($p < .0001$), di prostaglandina E2 (PgE2) ($p < .0001$), e di IgE Candida specifiche ($p < .02$). Questo dato sembra indicare che le donne con Candida recidivante abbiano un’immunosoppressione locale, a livello vaginale.

In particolare, gli elevati livelli di PgE2 indicherebbero **una risposta allergica localizzata** ad alcune componenti della Candida, che può anche simulare o potenziare i sintomi clinici della Candida. In questo sottogruppo di pazienti potrebbe essere indicato un trattamento locale con **antistaminici** o con **inibitori della sintesi delle prostaglandine** (Weissenbacher et Al, 2009), che necessita tuttavia di studi prospettici controllati.

Box 2 – La Candida in Italia

Un’indagine italiana multicentrica (Guaschino et Al, 2008), condotta su 2641 donne in 264 ambulatori ospedalieri pubblici, ha evidenziato come tra le donne che afferivano all’ambulatorio pubblico, la vulvovaginite da Candida fosse presente come **motivo della visita** nel:

- 28,1% delle **adolescenti**;
- 25.0% delle donne **in età fertile**;

- 22,9% delle donne **in gravidanza**;
 - 15,7% delle donne **in premenopausa**;
 - 9,7% delle donne **in postmenopausa**.
-
-

Approfondimenti generali

Alessandra Graziottin

Il dolore segreto - Le cause e le terapie del dolore femminile durante i rapporti sessuali

Arnoldo Mondadori Editore, Milano 2005

Con un linguaggio semplice ed empatico, e insieme con rigore scientifico, il libro guida le lettrici e i lettori alla scoperta dei complessi meccanismi nervosi, immunologici, ormonali, muscolari e infettivi che presiedono all'insorgenza e alla progressione del dolore sessuale. Esamina le diverse patologie che causano il sintomo doloroso, lo sottendono e lo esasperano, ne esplora le implicazioni psicologiche, nella donna e nella coppia. Per ogni causa delinea una nuova prospettiva terapeutica, aprendo un orizzonte di speranza a chi, forse, aveva smesso di credere di poter guarire.

Approfondimenti specialistici

Cassone A. De Bernardis F. Santoni G.

Anticandidal immunity and vaginitis: a novel opportunities for immune intervention

Infect. Immun. 75 (10): 4675-4686, 2007

Croxtall J.D. Plosker G.L.

Sertaconazole: a review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynecology

Drugs, 69 (3) 339-359, 2009

Goswami D. Goswami R. Banerjee U. et Al.

Pattern of Candida Species isolated from patients with diabetes mellitus and vulvovaginal candidiasis and their response to single dose of fluconazole therapy

J. Infection 52, 11-117; 2006

Guaschino S. Benvenuti C. SOPHY Study Group

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, 2008

Guaschino S. Benvenuti C. SOPHY Study Group

SOPHY Project: an observational study of vaginal pH and lifestyle in women of different ages and in different physiopathological conditions. Part I.

Minerva Ginecol. Apr; 60 (2): 105-14; 2008

Guaschino S. Benvenuti C. SOPHY Study Group

SOPHY project: an observational study of vaginal pH, lifestyle and correct intimate hygiene in women of different ages and in different physiopathological conditions. Part II.

Minerva Ginecol. Oct; 60 (5): 353-62. 2008

Seidman L.S. Skokos C.K.

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. 2005 Dec; 13 (4): 197-206

Sobel J.D. Wiesenfeld H.C. Martens M. et Al.

Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis

N Engl J Med. 351 (9): 876-83; 2004

Vermitsky J.P. Self M.J. Chadwick. S.G.

Survey of Vaginal-flora Candida species isolated from women of different age groups by use of species-specific PCR detection

J.Clin. Microbiol. 46, 4: 1501-1503, 2008

Weissenbacher T.M. Witkin S.S. Gingelmaier A. et Al.

Relationship between recurrent vulvovaginal candidosis and immune mediators in vaginal fluid

Eur. J. Obstet. Gynecol & Reproduct. Biology 11; 59-63, 2009

Xu J. Schwartz K. Bartoces M.

Effects of antibiotics on vulvovaginal candidiasis: a MetroNet study

J Am Board Fam Med. Jul-Aug; 21(4): 261-8; 2008

**Vestibolite vulvare e vulvodinia - Schede mediche disponibili sul sito della Fondazione
Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna**

Vestibolite vulvare e vulvodinia – Prima parte

Dalle cause alla diagnosi: l'iperattivazione del mastocita

Vestibolite vulvare e vulvodinia – Seconda parte

Dalle cause alla diagnosi: l'ipertono muscolare e l'iperattivazione del sistema del dolore

Vestibolite vulvare e vulvodinia – Terza parte

La terapia
