Candida recidivante - Seconda parte: Fattori di infezione, sintomatologia, linee diagnostiche

Prof.ssa Alessandra Graziottin
Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica H. San Raffaele Resnati, Milano

Indice

Quali fattori aumentano la vulnerabilità alle infezioni da Candida? pag. 1
Quali sono i fattori predisponenti all'infezione? pag. 1
Il ruolo dell'intestino e dei mastociti pag. 2
Quali sono i fattori precipitanti? pag. 2
Gli antibiotici scatenano la Candida pag. 3
Quali sono i fattori di mantenimento? pag. 3
Che ruolo hanno, infine, i fattori iatrogeni? pag. 4
I sintomi della candidiasi vulvovaginale pag. 4
Come si diagnostica la candidiasi vaginale? pag. 4
Approfondimenti generali pag. 5
Approfondimenti specialistici pag. 5
Vestibolite vulvare e vulvodinia - Schede mediche disponibili sul sito della Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna pag. 7

Quali fattori aumentano la vulnerabilità alle infezioni da Candida?

La vulnerabilità alla Candida recidivante è **multifattoriale**: include fattori genetici, ormonali, ambientali e correlati agli stili di vita, oltre che iatrogeni. E' essenziale che il medico, di fronte a un'infezione da Candida, specie se recidivante, faccia una rapida ma rigorosa valutazione dei diversi fattori in gioco, per formulare una diagnosi accurata e disegnare **una strategia terapeutica multimodale personalizzata** che abbia la massima probabilità di:

- curare bene il singolo episodio;
- evitare la progressione verso la vestibolite vulvare (che interessa ben il 22% delle donne con Candida);
- ridurre la probabilità e la frequenza delle recidive.

Quali sono i fattori predisponenti all'infezione?

I fattori predisponenti sono numerosi, e includono:

- **fattori immunitari**, genetici e acquisiti (Ashman, 2008). Questi possono coinvolgere sia l'immunità locale (umorale e cellulare), sia quella sistemica, con maggiori evidenze per la prima ipotesi (Cassone et Al, 2007);
- **fattori endocrini**: gli estrogeni, in particolare, hanno **un ruolo permittente sul passaggio da spora a ifa**, come dimostrato dall'esplosione di infezioni da Candida dopo la pubertà e dalle

© 2010 - Prof. Alessandra Graziottin - www.alessandragraziottin.it

loro recidive, in post-menopausa, quando si inizi la terapia ormonale sostitutiva, anche locale, in soggetti predisposti e/o che avevano avuto una Candida recidivante in età fertile. Gli estrogeni possono agire sulla **recettività** della donna e/o sull'**aggressività** della Candida stessa (Cheng et Al, 2006). In particolare, alcuni studi hanno dimostrato come l'aggiunta di **17-beta-estradiolo** o **etinil-estradiolo** a colture di cellule di Candida aumenti nettamente il passaggio da spora a ifa attiva, in forma dose dipendente ma anche ceppo (di Candida) dipendente. L'estriolo o il 17-alfa-estradiolo non sembrano invece avere questa azione permittente specifica (Cheng et Al, 2006);

- il **dismetabolismo glucidico** (diabete e sindrome metabolica) (Goswami et Al, 2006): dal punto di vista pratico, in caso di Candidiasi recidivante, è sempre indicato un controllo della glicemia e della Hb glicata, in quando questa infezione può essere **il primo marker di un diabete** ancora non diagnosticato o mal controllato;
- gli **errori alimentari**, con eccesso di zuccheri semplici (glucosio) e di lieviti nella dieta. Intolleranze alimentari possono invece essere anche la conseguenza dell'infezione da Candida, quando venga alterata la permeabilità della mucosa che riveste la parete intestinale;
- gli **stili di vita inappropriati**: il rischio di infezione da Candida aumenta con l'uso di biancheria sintetica ($p<0.0007$), salvaslip ($p<0.005$), pantaloni attillati (0.002), abbigliamento attillato ($p<0.08$), protezione mestruale esterna ($p<0.001$) (Guaschino et Al, 2008).

Il ruolo dell'intestino e dei mastociti

La candidiasi è un'emergenza che richiede il superamento dell'ottica minimalista di tipo specialistico: essa ci impone di ragionare in termini di comorbilità, in particolare con l'area gastroenterologica. E' infatti sempre più evidente come l'intestino sia **il mandante occulto** di molte vulvovaginiti da Candida.

Inoltre, l'infezione stessa da Candida può determinare **comorbilità immunitarie complesse**: è stato per esempio dimostrato, nel topo, che la colonizzazione intestinale da Candida promuove la sensibilizzazione nei confronti di antigeni presenti negli alimenti, e la comparsa di **allergie alimentari**, in soggetti predisposti, in quando altera la capacità di barriera della mucosa intestinale (Yamaguchi et Al, 2006).

Attenzione: questo effetto è presente solo nei topi che hanno una normale popolazione mastocitaria. Nei topi knocked-out per i mastociti, questa sensibilizzazione non si verifica. Gli Autori (Yamaguchi et Al, 2006) ritengono pertanto che l'azione patogena della Candida si manifesti **solo in presenza di un'alterata permeabilità della mucosa gastrointestinale mediata dal mastocita**. Se si considera che questa cellula è il mediatore essenziale della risposta infiammatoria, anche nella vestibolite vulvare, è evidente quanto la lettura in parallelo dei due distretti – intestinale e vulvovaginale – sia sempre più importante per una più adeguata comprensione fisiopatologica delle candidiasi recidivanti e delle vestiboliti vulvari ad essa associate, e per la pratica clinica.

Quali sono i fattori precipitanti?

I fattori precipitanti, che scatenano la Candidiasi sintomatica, inducono la progressione da spora a ifa, la moltiplicazione della Candida, l'aumento della sua aggressività nei confronti delle cellule della mucosa vaginale e/o l'alterazione della qualità delle difese dell'ospite. Essi includono:
- le **terapie antibiotiche**, che aumentano significativamente sia i nuovi episodi, sia le recidive (Xu et Al, 2008); il rischio di avere una Candida sintomatica è del 32% dopo ogni ciclo di antibiotici (Pirotta e Graland, 2006);
- i **rapporti vaginali** avvenuti in condizione di scarsa eccitazione, di ipoestrogenizzazione con secchezza vaginale (anche in caso di contraccettivi ormonali a basso dosaggio 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. L'ipertono può essere primario ("miogeno") o secondario, acquisito in risposta al dolore dell'infiammazione (Bertolasi et Al, 2008; Frasson et Al, 2010).

Gli antibiotici scatenano la Candida

Come già accennato, l'esperienza clinica dimostra che il trattamento antibiotico può agire da fattore predisponente e precipitante della candidiasi vulvovaginale. Lo conferma uno studio controllato (Xu et Al, 2008): gli Autori hanno dimostrato che una semplice cura antibiotica di soli 3 giorni **triplica il rischio di Candida** (OR = 3.33; p=.03).

Non solo. Entro 4-6 settimane dal trattamento antibiotico, **aumenta del 22% il rischio di vestibolite vulvare sintomatica** ad essa associata nel gruppo trattato, vestibolite che non si è presentata nel gruppo di controllo (OR = 8; p=.02) (Xu et Al, 2008).

Altre ricerche indicano che il rischio di sviluppare una candidiasi sintomatica **dopo un singolo trattamento antibiotico** è del 32% (Pirotta e Garland, 2006). Le Autrici ritengono che ogni medico che prescriva una terapia antibiotica dovrebbe informare la paziente del rischio di Candida: un'informazione essenziale per condividere la strategia preventiva migliore (Graziottin, 2005).

Se si considera che la probabilità di recidive di Candida varia dal 5-10% (Weissenbacher et Al, 2009) al 40-50% (Seidman & Skokos, 2005), emerge con chiarezza la necessità di una **profilassi antimicotica**, locale e/o sistemica, in corso di terapie antibiotiche. Profilassi locale, con uno o più ovuli settimanali di sertaconazolo, o sistemica, con fluconazolo 150 o 200 mg per bocca a settimana per quattro settimane o più, a seconda della durata e dell'aggressività del trattamento antibiotico e/o di parallela immunodepressione.

Quali sono i fattori di mantenimento?

I fattori di mantenimento contribuiscono sia alla persistenza dell'infezione, sia ad un'alta frequenza di recidive. Essi includono:
- **fattori dismetabolici**, non diagnosticati o mal trattati, quali l'iperglicemia (Goswami et Al, 2006);
- un'inadeguata modificazione degli **stili di vita**, sulla quale bisogna educare la paziente a una necessaria assunzione di responsabilità (si vedano, sul sito della Fondazione Alessandra

Graziottin, **le schede mediche sulla vestibolite vulvare**, accessibili tramite i link reperibili al fondo di questa pagina);
- ripetute **terapie antibiotiche** (Xu et Al, 2008), senza adeguata e parallela profilassi antimicotica, e/o
- una **terapia antimicotica inadeguata** per la donna e/o per il partner.

Che ruolo hanno, infine, i fattori iatrogeni?
I fattori iatrogeni, intesi come **diagnosi insufficiente** dei fattori predisponenti e precipitanti, e/o come **omissione diagnostica** dei fattori di mantenimento, hanno un ruolo critico soprattutto nella recidività e nel viraggio verso la temibile complicanza della **vestibolite vulvare**, che si verifica nel 22% delle vaginiti da Candida.
Di qui l'importanza di una rilettura sistematica delle molteplici implicazioni della vulvovaginite da Candida, che oggi costituisce una sfida clinica specialmente nelle forme associate a vestibolite vulvare.

I sintomi della candidiasi vulvovaginale
Il 17-30% delle candidiasi vulvovaginali sono **asintomatiche** (Pirotta e Garland, 2006). Le rimanenti causano **intenso prurito, irritazione, secrezioni vaginali, spesso dense ("a ricotta") e disuria**. In caso di rapporto sessuale, la dispareunia introitale è quasi sempre presente, soprattutto se la candidiasi vulvovaginale si associa a vestibolite vulvare.
Tuttavia, alcuni studi dimostrano che nelle donne con tutti i sintomi della Candida, **solo un terzo ha una coltura positiva per questo fungo** (Weissenbacher, et Al, 2009).
Questo dato ci pone il problema da un lato della **accuratezza della coltura** come metodo di diagnosi (cfr. "**Come si diagnostica la candidiasi vaginale**?"), dall'altro del fatto che almeno una parte di donne presenta sintomi dovuti soprattutto a **una reazione allergica locale**, anche a minime quantità di Candida che non positivizzano la coltura.

Come si diagnostica la candidiasi vaginale?
L'**esame obiettivo**, in caso di infezione sintomatica, evidenzia intenso edema e rossore genitale, e la possibile variabile presenza di secrezioni dense, bianche. In genere la presenza di secrezioni correla con la positività alla coltura. Positività che può mancare nelle forme di infezione in cui è marcata la risposta di edema e di iperemia, con secrezioni scarse o assenti (forse per la prevalenza di una risposta allergica).
Il **pH vaginale** è in genere più acido rispetto alla norma (3,8-4): esso va valutato per avere un'informazione utile anche per curare meglio le vaginiti recidivanti provocate da altri germi.
L'esame obiettivo dovrà ricercare l'eventuale **iperattività (o ipertono) del muscolo elevatore dell'ano** associata spesso a **dolore alla penetrazione** ("dispareunia introitale"), e a **microabrasioni della mucosa** (la donna dice spesso: "Ho dei taglietti lì") che facilitano l'iperattività del mastocita e il conseguente svilupparsi della vestibolite vulvare, associata o conseguente alla Candida (Graziottin, 2005; Bertolasi et Al, 2008).

© 2010 - Prof. Alessandra Graziottin - www.alessandragraziottin.it

L'ipertono dell'elevatore è **uno dei fattori predisponenti più trascurati** nella diagnosi ambulatoriale: non curato, diventa fattore di mantenimento della candidiasi recidivante, aumentando nel contempo la probabilità di comorbilità con le cistiti post-coitali e la stipsi ostruttiva (Graziottin, 2005).
L'esame al **microscopio ottico** di minime quantità di secreto diluite in idrossido di potassio al 10% rivela le pseudoife e i miceli, soprattutto nelle forme con secreto tipico.
Per la **diagnosi differenziale** tra i diversi tipi di Candida (Albicans, Glabrata, Krusei, Tropicalis, e le più rare Parapsilosis e Lusitaniae) è utile l'esame colturale vaginale. Attenzione: **l'esame colturale risulta positivo solo in un terzo** (29,8%) delle donne con sintomi tipici di candidiasi vulvovaginale, contro il 42,3% di positività, nelle stesse donne, al test della polimerasi (PCR, Polymerase Chain Reaction) che va a valutare la presenza del DNA della Candida (Weissenbacher et Al, 2009): un dato in linea con altre indicazioni della letteratura, e che suggerisce come l'esame colturale possa perdere alla diagnosi donne che invece sarebbero risultate positive con **il più accurato PCR test**.
Come **nuovo approfondimento diagnostico,** nelle donne con candidiasi recidivante sintomatica, la ricerca di interleuchina 4 (IL-4), di prostaglandina E2 (PgE2), e di IgE Candida specifiche potrebbe aiutare a diagnosticare le donne con un'esaltata risposta allergica locale, che potrebbero beneficiare di un trattamento con antistaminici o inibitori della sintesi delle prostaglandine (Weissenbacher et Al, 2009).
Infine, **nelle diabetiche**, i tipi di Candina Glabrata e Tropicalis sono presenti in quantità significativamente più elevate rispetto alle donne non diabetiche. La Glabrata, in particolare, è stata diagnosticata nel 54% delle diabetiche verso il 22,6% delle donne non diabetiche ($p< 0.001$) (Goswami et Al, 2006). Queste specie sono responsabili di maggiori resistenze alla terapia antimicotica e di recidive più frequenti, specie se il controllo glicemico è inadeguato.

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

Ashman R.B.
Protective and pathologic immune response against Candida albicans infection

Front Biosci 1; 13: 3334-51; 2008

Bertolasi L. Frasson E. Graziottin A.
Botulinum toxin treatment of pelvic floor disorders and genital pain in women
Current Women's Health Reviews, 2008, 4, 185-192

Cassone A. De Bernardis F. Santoni G.
Anticandidal immunity and vaginitis: a novel opportunities for immune intervention
Infect. Immun. 75 (10): 4675-4686, 2007

Cheng G. Yeater K.M. Hoyer L.L.
Cellular and molecular biology of Candida Albicans estrogen response
Eukarot Cell, 5 (1): 180-191, 2006

Frasson E. Graziottin A. Cappelletti J.Y. et Al.
Botulinum neurotoxin Type A injections for vaginismus secondary to vulvar vestibulitis syndrome
Obstetrics & Gynecology 2010 (accepted)

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

Pirotta M.V. Garland S.M.
Genital Candida Species detected in samples from women in Melbourne, Australia, before and after treatmet with antibiotics
J. Clin. Microbiol 44, 9: 3213-3217, 2006

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

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

Yamaguchi N. Sugita R. Miki N. et Al.
Gastrointetsinal Candida colonisation promotes sensitization against food antigens by affecting the mucosal barier in mice
Gut 55 (7): 954-960, 2006

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