

# DISBIOSI: LA SFIDA DELLA CANDIDIASI RECIDIVANTE VAGINALE

**Filippo Murina**

*Servizio di Patologia del Tratto genitale inferiore, Ospedale V. Buzzi, Università degli Studi di Milano*

La candidosi vulvovaginale (VVC) è un'infezione micotica molto comune, tanto da interessare fino al 75% delle donne almeno una volta nell'arco della vita, prevalentemente in età fertile (Sobel 2016).

La forma ricorrente dell'infezione, definita dalla presenza di almeno 3 episodi annuali, può interessare fino al 10% delle donne con VVC, con una stima di prevalenza annuale nel mondo di circa 140 milioni di donne e una proiezione di circa 160 milioni di casi nel 2030 (Denning et al, 2018). La maggior parte delle pazienti con candidosi ricorrente (RVVC) riferisce una durata di malattia di 1-2 anni, anche se in un numero non limitato di casi si osservano recidive di malattia di oltre 5 anni (Sobel 2016).

Oltre al disagio e alle limitazioni dovute ai sintomi, le donne con RVVC riportano una riduzione significativa della qualità della vita, con effetti psicosociali negativi, stress e una diminuzione dell'autostima (Fukazawa et al, 2019).

La *Candida albicans* è responsabile di circa il 90% delle VVC, come pure della maggior parte delle RVVC (Sobel 2016). Una delle peculiarità della *Candida albicans* è l'essere dimorfica, ossia può mutare da blastospora, forma inattiva, a pseudoifia, elemento invasivo ad atteggiamento patogeno.

Esistono di fatto due forme di RVVC (Lema 2017): una primaria, che insorge in donne immunocompetenti e senza apparenti fattori causali o precipitanti, e una secondaria, in cui è identificabile l'elemento predisponente (per esempio diabete mellito, gravidanza o infezione da HIV).

Gli obiettivi del trattamento della RVVC devono essere:

- rimuovere i potenziali fattori di rischio reversibili;
- controllare efficacemente i sintomi;
- eliminare o rendere inoffensivo il micete nella nicchia ecologica vaginale;
- prevenire o limitare precocemente le complicanze, come la vestibolodinia, principale causa di dolore vulvare persistente.

La vagina è un ecosistema dinamico dove coabitano diversi generi di microrganismi.

La caratterizzazione e profilazione attraverso tecniche di sequenziamento genico ha consentito di comprendere meglio le diverse specie di microrganismi vaginali e del loro rapporto in condizioni di salute e di patologia. Le comunità batteriche vaginali sono state clusterizzate in 5 gruppi maggiormente prevalenti (Ravel et al, 2011).

Quattro di questi hanno una netta prevalenza lattobacillare, mentre in un gruppo la quota maggioritaria di lattobacilli è sostituita da un consorzio batterico di tipo anaerobico (per esempio gardnerella, Atopobium, eccetera), tipico della vaginosi batterica.

Nelle donne in età fertile, una vagina in condizioni di benessere è definibile come una nicchia ecologica a biodiversità molto limitata (prevalenza lattobacil-

lare) ed elevata stabilità nel tempo. La *Candida* è un microrganismo commensale della nicchia biologica vaginale in oltre il 30% delle donne (Beigi et al, 2004). Quali possono essere i fattori che inducono lo switching dal commensalismo alla patogenicità della *Candida*? Qual è il ruolo del microbioma nell'eventuale evoluzione da coabitazione a malattia?

La RVC è considerabile una condizione multifattoriale, dove le manifestazioni cliniche sono governate dall'interazione fra *Candida* (specie e fattori di virulenza), la popolazione lattobacillare, il microambiente vaginale (estrogeni, stato infiammatorio e stress ossidativo) e l'ospite (fattori genetici, stato immunitario e fattori comportamentali).

Un'interruzione nell'equilibrio di uno o più di questi fattori può aumentare la suscettibilità alla RVC. L'infezione sintomatica da *Candida* prevede l'adesione del micete, la penetrazione nella parete vaginale attraverso l'attivazione enzimatica citolitica (sialidasi) e lo scatenamento di risposta immunitaria pro-infiammatoria non protettiva.

L'adesione di *Candida albicans* alla superficie della mucosa vaginale è essenziale per la sua persistenza nell'ospite come microrganismo commensale o patogeno. Si tratta di un processo complesso, dinamico e multifattoriale che comporta una stretta associazione tra i componenti del fungo e le proteine di superficie delle cellule epiteliali.

Ciò induce un reclutamento di granulociti neutrofili e mastociti, resa possibile da un'alterazione genica dei segnali di riconoscimento ed eliminazione del micete, che in condizioni di normalità ne indurrebbero la clearance (Rosati et al, 2020; Bojang et al, 2021).

In riferimento al microbioma vaginale, appare evidente come non siano rilevanti la prevalenza lattobacillare, come nella disbiosi da vaginosi batterica, quanto piuttosto le caratteristiche dei lattobacilli e le loro capacità "organizzative" nel contesto della superficie vaginale.

Alcuni studi hanno cercato di valutare il rapporto tra *Candida* e gli altri microrganismi della nicchia ecologica vaginale. Una prima interessante evidenza è che l'infezione da *Candida* non è caratterizzata da una scarsa prevalenza di lattobacilli, mentre si è dimostrato come la tipologia di lattobacilli può essere responsabile dell'evoluzione della *Candida* da commensale a microrganismo patogeno. La prevalenza di *Lactobacillus iners*, ad esempio, induce una facilitazione all'aggressione candidosica rispetto a quella di *Lactobacillus crispatus* (Tortelli et al, 2020).

Un ruolo essenziale nella patogenesi della RVC è rappresentato dal biofilm vaginale. I biofilm in generale sono aggregati microbici racchiusi da una matrice extracellulare polisaccaridica che aderiscono a una superficie biologica ( per esempio, il rivestimento mucoso orale o vaginale), oppure superfici non biologiche (come i cateteri), creando così una nicchia ecologica ideale di persistenza del microrganismo (Nobile e Johnson, 2015).

Recenti evidenze suggeriscono che la maggior parte delle infezioni da *Candida albicans* sono associate alla capacità di creare un persistente biofilm. Le caratteristiche dimorfiche della *Candida albicans*, commensale e patogeno (biofilm), possono inibire le funzioni del sistema immunitario dell'ospite, oltre a inibire la penetrazione dei farmaci antimicotici (Cavalheiro e Teixeira, 2018).

- La formazione del biofilm da *Candida albicans* consiste in quattro fasi principali:
- le cellule del micete aderiscono alla parete vaginale per formare uno strato basale;
  - le cellule iniziano a propagarsi con la formazione di ife;
  - si realizza un accumulo di matrice extracellulare polisaccaridica attorno alla forma attiva del micete;
  - le ife si disperdono dal biofilm per formarne altri accumuli in sedi adiacenti (Chandra e Mukherjee, 2015).

Pertanto, la capacità lattobacillare di contrastare l'evoluzione del commensalismo candidosico a RVVC è legata alla possibilità di creare un biofilm fisiologico che impedisca la formazione di un biofilm patogeno ad opera del micete.

Le capacità difensive dei lattobacilli sono correlate a vari fattori. La produzione di acido lattico e perossido d'idrogeno sono due elementi basilari nella neutralizzazione dei microrganismi patogeni. Ulteriori elementi sono correlati alla proprietà di circoscrivere attraverso un meccanismo di aggregazione batteri e miceti, limitandone l'adesività e l'offensività. Tale elemento è il primo step di formazione del biofilm fisiologico, scudo basilare di protezione dalle infezioni. Infine, la ceppo-specificità lattobacillare ne contraddistingue le peculiarità di inibizione della crescita del germe patogeno, aspetto variabile per specificità e potenza tra i differenti lattobacilli. Si è dimostrato come taluni lattobacilli possano produrre differenti concentrazioni di metaboliti inibitori (lattato e perossido di idrogeno) della crescita e della capacità adesiva della *Candida albicans* (Takano et al, 2023).

## Bibliografia

- Beigi RH, Meyn LA, Moore DM, Krohn MA, Hillier SL. Vaginal yeast colonization in nonpregnant women: a longitudinal study. *Obstet Gynecol* 2004;104(5 Pt 1):926-30.
- Bojang E, Ghuman H, Kumwenda P, Hall RA. (2021). Immune sensing of candida albicans. *J. Fungi* 7, 1-16. doi: 10.3390/jof7020119.
- Chandra J, Mukherjee PK. (2015). Candida biofilms: development, architecture, and resistance. *Microbiol. Spectr.* 3. doi: 10.1128/microbiolspec.MB-0020-2015.
- Cavalheiro M, Teixeira MC. Candida biofilms: threats, challenges, and promising strategies. *Front Med* 2018;5:28.
- Denning DW, Kneale M, Sobel JD, et al. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2018; 18(11): e339-e347.
- Fukazawa EI, Witkin SS, Robial R, et al. Influence of recurrent vulvovaginal candidiasis on quality of life issues. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 300(3): 647-650.
- Lema M. Recurrent vulvo-vaginal candidiasis: Diagnostic and management challenges in a developing country context. *Obstet. Gynecol. Int. J* 2017; 7, 1-12.
- Nobile CJ, Johnson AD. Candida albicans Biofilms and Human Disease. *Annu Rev Microbiol* 2015;69(1):71-92.14.
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(Suppl 1):4680-7.
- Rosati D, Bruno M, Jaeger M, Ten Oever J, Netea MG. Recurrent vulvovaginal candidiasis: an immunological perspective. *Microorganisms.* 2020 Jan 21;8(2):144. doi: 10.3390/microorganisms8020144.
- Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214(1): 15-21.
- Takano T, Kudo H, Eguchi S, et al. Inhibitory effects of vaginal Lactobacilli on Candida albicans growth, hyphal formation, biofilm development, and epithelial cell adhesion. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 May 2;13:1113401. doi: 10.3389/fcimb.2023.1113401. eCollection 2023.
- Tortelli BA, Lewis WG, Allsworth JE, et al. Associations between the vaginal microbiome and Candida colonization in women of reproductive age. *Am J Obstet Gynecol* 2020;222:471.e1-9.

# MICROBIOTA, INFIAMMAZIONE E DOLORE NELLA DONNA



**“L'essenziale  
è invisibile agli occhi”**

*(Antoine de Saint-Exupéry,  
Il piccolo Principe)*

**MILANO** 13 settembre 2023

**ATTI E APPROFONDIMENTI  
DI FARMACOLOGIA**

*A cura di Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini*

# P R O G R A M M A

08:45-09:00 Presentazione del corso e benvenuto ai partecipanti  
Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini

---

## **09:00-11:05 Microbiota intestinale e salute della donna: lo scenario chiave in dieci letture - Parte prima**

Introducono: Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini, Linda Vignozzi

09:00-09:25 **Microbiota intestinale: dalla ricerca alla rivoluzione nella pratica clinica**  
Vincenzo Stanghellini (Bologna)

09:25-09:50 **Microbiota intestinale e contraccezione ormonale**  
Giovanni Grandi (Modena)

09:50-10:15 **Microbiota intestinale e sindrome metabolica**  
Annamaria Colao (Napoli)

10:15-10:40 **Microbiota intestinale e disendocrinie**  
Linda Vignozzi, Elisa Maseroli (Firenze)

10:40-11:05 **Microbiota intestinale, bioritmi e dolore**  
Alessandra Graziottin (Milano)

---

11:05-11:30 **Coffee-break**

---

## **11:30-13:00 Tavola rotonda: Microbiota e metabolismo ormonale**

Moderatori: Giovanni Grandi, Anna Maria Paoletti

11:30-11:45 **Adolescenti, junk food, disbiosi e policistosi ovarica: quali legami**  
Alessandra Graziottin (Milano)

11:45-12:00 **Disbiosi ed endometriosi**  
Silvia Baggio (Verona)

12:00-12:15 **Microbiota vulvovaginale e contraccezione ormonale**  
Angela Cuccarollo (Verona)

12:15-12:30 **Microbiota vulvovaginale e testosterone: quali relazioni**  
Elisa Maseroli (Firenze)

12:30-12:45 **Microbiota intestinale e terapie ormonali sostitutive**  
Anna Maria Paoletti (Cagliari)

12:45-13:00 **Discussione**

---

13:00-13:45 **Lunch**

---

## **13:45-15:50 Microbiota intestinale e salute della donna: lo scenario chiave in dieci letture - Parte seconda**

Introducono: Sabrina Giglio, Filippo Murina, Alberto Revelli

13:45-14:10 **Microbiota e genomica**  
Sabrina Giglio (Cagliari)

14:10-14:35 **Microbiota intestinale, vaginale, endometriale: impatto sulla fertilità**  
Alberto Revelli (Torino)

- 14:35-15:00 **Disbiosi e gravidanza**  
Nicoletta Di Simone (Milano)
- 15:00-15:25 **Disbiosi: la sfida della candidiasi recidivante vaginale**  
Filippo Murina (Milano)
- 15:25-15:50 **Probiotici pre- e post-operatori e outcome chirurgico**  
Stefano Uccella (Verona)

---

**15:50-16:50 Tavola Rotonda: Disbiosi uroginecologiche e infezioni recidivanti. Con flash sull'igiene intima**

Moderatori: Nicoletta Di Simone, Filippo Murina

- 15:50-16:05 **Disbiosi intestinale e biofilm patogeni nelle cistiti**  
Daniele Grassi (Modena)
- 16:05-16:20 **Herpes recidivante, HPV vulvovaginale e disbiosi: quale legame**  
Francesco De Seta (Trieste)
- 16:20-16:35 **Microbiota vulvovaginale e perineale: ruolo dell'igiene intima**  
Alice Guarano (Milano)
- 16:35-16:50 **Discussione**

---

**16:50-19:05 Tavola Rotonda: Disbiosi, menopausa e impatto clinico**

Moderatori: Alessandra Graziottin, Francesco De Seta, Stefano Uccella

**Parte prima - Dopo un tumore al seno: come curare la sindrome genitourinaria della menopausa**

- 16:50-17:05 **Microbiota vaginale e terapie biofisiche**  
Filippo Murina (Milano)
- 17:05-17:20 **Atrofia, disbiosi vulvovaginale e ossigenoterapia**  
Maggiorino Barbero (Torino)
- 17:20-17:35 **Disbiosi e atrofia vulvovaginale / GSM: ruolo dell'ospemifene**  
Dario Recalcati (Milano)
- 17:35-17:50 **Disbiosi vulvovaginale e riabilitazione uroginecologica**  
Fabiana Giordano (Napoli)

**Parte seconda - Post menopausa: disbiosi e fragilità**

- 17:50-18:05 **Disbiosi e fragilità: inquadramento generale**  
Roberta Scairati (Napoli)
- 18:05-18:20 **Diagnostica integrata per sarcopenia e osteopenia**  
Antonio Gianluca Castellaneta (Milano)
- 18:20-18:35 **I probiotici come alleati sistemici anti-fragilità**  
Francesco De Seta (Trieste)
- 18:35-18:50 **Probiotici, integratori e strategie anti-age**  
Alessandra Graziottin (Milano)

- 18:50-19:05 **Discussione**

- 
- 19:05-19:15 **Conclusioni e compilazione questionario ECM**

<b>Presentazione</b>	<i>Pag. 06</i>
<b>Ringraziamenti</b>	<i>Pag. 09</i>
<b>Microbiota intestinale: dalla ricerca alla rivoluzione nella pratica clinica</b>	<i>Pag. 10</i>
<b>Microbiota intestinale e disendocrinie</b>	<i>Pag. 15</i>
<b>Microbiota intestinale, bioritmi e dolore</b>	<i>Pag. 19</i>
<b>Adolescenti, junk food, disbiosi e policistici ovarica: quali legami</b>	<i>Pag. 27</i>
<b>Endometriosi e disbiosi</b>	<i>Pag. 39</i>
<b>Microbiota vulvo-vaginale e contraccezione ormonale</b>	<i>Pag. 45</i>
<b>Microbiota vulvovaginale e testosterone: quali relazioni</b>	<i>Pag. 57</i>
<b>Microbiota intestinale e terapie ormonali sostitutive</b>	<i>Pag. 61</i>
<b>Microbiota e genomica</b>	<i>Pag. 65</i>
<b>Microbiota intestinale, vaginale, endometriale: impatto sulla fertilità</b>	<i>Pag. 69</i>
<b>Disbiosi e gravidanza</b>	<i>Pag. 74</i>
<b>Disbiosi: la sfida della candidiasi recidivante vaginale</b>	<i>Pag. 79</i>
<b>Probiotici pre- e post-operatori e outcome chirurgico</b>	<i>Pag. 82</i>
<b>Disbiosi intestinale e biofilm patogeni nelle cistiti</b>	<i>Pag. 86</i>
<b>Herpes recidivante, HPV vulvovaginale e disbiosi: quale legame</b>	<i>Pag. 92</i>
<b>Microbiota vulvovaginale e perineale: ruolo dell'igiene intima</b>	<i>Pag. 96</i>
<b>Microbiota vaginale e terapie biofisiche</b>	<i>Pag. 102</i>
<b>Atrofia vaginale da carenza estrogenica: trattamento coniugato con ossigeno normobarico e acido ialuronico</b>	<i>Pag. 105</i>

Disbiosi vulvovaginale e sindrome genitourinaria della menopausa: ruolo dell'ospemifene	<i>Pag. 109</i>
Disbiosi vaginale: ruolo della riabilitazione uroginecologica	<i>Pag. 112</i>
Disbiosi e fragilità nella donna	<i>Pag. 114</i>
I probiotici come alleati sistemici anti-fragilità	<i>Pag. 119</i>
Probiotici, integratori e strategie anti-age: focus sui connettivi	<i>Pag. 125</i>

## **APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA**

Microbioma intestinale: evoluzione dei metodi di studio e indicazioni per il clinico	<i>Pag. 135</i>
Microbiota vaginale e disbiosi permissivi	<i>Pag. 143</i>
Regolazione del dolore attraverso il microbiota intestinale: potenziali meccanismi e strategie di intervento	<i>Pag. 151</i>
Disbiosi e PCOS: ruolo dell'alfa-lattoalbumina	<i>Pag. 161</i>
Dolore genitale e sessuale dopo il parto: il ruolo del timolo nell'igiene intima	<i>Pag. 174</i>