

Candida recidivante, comorbilità e dolore

Fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento

Alessandra Graziottin

Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica

H. San Raffaele Resnati, Milano

Filippo Murina

Primo Referente Servizio di Patologia Vulvare, Ospedale V. Buzzi, Università di Milano

Direttore Scientifico Associazione Italiana Vulvodinia

Premessa

La Candida è un germe commensale ed è ubiquitaria a livello di cute e mucose, incluse la mucosa orale, intestinale e vaginale. In **condizioni fisiologiche** è silente perché presente in forma di **spora**: aderisce alle cellule dell'epitelio vaginale senza lederle. Quando **si virulenta**, assume la forma attiva di **ifa**. L'**infezione** si realizza quando l'adesione si trasforma in **penetrazione e invasione del rivestimento epiteliale della vagina**, mediante il rilascio di enzimi proteolitici e tossine, con infiammazione acuta e dolore (Gow et al, 2012).

Il viraggio dall'una all'altra forma dipende da un **equilibrio dinamico** tra le caratteristiche aggressive del fungo e l'immunosorveglianza attiva dell'ospite (Babula et Al, 2008; Cassone et Al, 2007; Graziottin e Murina, 2010).

L'infezione vulvovaginale da Candida **aumenta dall'età puberale** in poi, quando entrano in gioco gli **estrogeni**, fattori permissivi per la proliferazione del micete.

La Candida si presenta con diversi **ceppi patogeni**:

- **C. Albicans**, isolata nell' 85-95% degli esami colturali;
- **C. Glabrata**, diagnosticata nel 54% delle diabetiche verso il 22,6% delle donne non diabetiche;
- **C. Krusei e Tropicalis** (più frequenti nelle diabetiche);
- **C. Parapsilosis e Lusitaniae** (rare).

Dal punto di vista **epidemiologico** (Graziottin e Murina, 2010):

- il 70-75% circa delle donne sperimenta almeno una volta nella propria vita un'infezione vulvo-vaginale da Candida;
- il 40-50 % di queste va incontro ad una recidiva;
- il 28,1% delle adolescenti che si rivolge agli ambulatori pubblici italiani per una visita ginecologica ha una vulvovaginite da Candida;
- il 20% degli esami colturali vaginali di donne asintomatiche è positivo per la Candida;
- il 20-22% delle infezioni acute evolve in vulvo-vaginite da Candida ricorrente (Recurrent Vulvo Vaginal Candidiasis, RVVC), caratterizzata da quattro o più episodi in un anno.

Le **vie di trasmissione** della Candida includono (Graziottin e Murina, 2010):

- **autoinfezione, specie dal reservoir intestinale**:
 - a) **per contaminazione** della cute vulvare da residui fecali;
 - b) **per traslocazione** della Candida all'interno del corpo, attraverso le cellule

della mucosa intestinale che perdono la loro funzione di barriera ("barrier break-down"), specie in caso di infiammazioni delle parete colonica, per sindrome del colon irritabile, diverticoliti, colite ulcerosa e così via;

- **trasmissione sessuale:**

a) durante la penetrazione: la colonizzazione asintomatica da Candida dei genitali maschili è quattro volte più comune nei partner sessuali di donne infette rispetto a quelle che non lo sono;

b) durante il rapporto orogenitale: oltre un terzo degli adulti presenta la Candida quale commensale della cavità orale. Tuttavia, il trattamento del partner maschile delle donne affette da RVVC non riduce la frequenza e la ricorrenza degli episodi di vulvo-vaginite;

- **trasmissione materno-fetale, durante il parto per via vaginale.**

L'infezione ricorrente da Candida costituisce oggi un problema rilevante per la donna e una sfida terapeutica per il medico, data l'alta tendenza a recidivare.

Obiettivo della presentazione

Analizzare le principali caratteristiche della Candida, le comorbilità associate e il suo ruolo nella genesi del dolore vestibolare cronico e della dispareunia introitale associata, con particolare attenzione ai fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento.

Risultati

La transizione da Candida commensale a Candidiasi sintomatica può avvenire per:

- **alterazione dei meccanismi di difesa dell'ospite**, con vulnerabilità geneticamente determinata;
- **e/o aumentata aggressività/virulenza del germe.**

Le condizioni possono interagire influenzandosi in modo sinergico nello scatenamento e mantenimento della condizione patologica.

Graziottin e Murina (2010, 2011) hanno identificato due forme patologiche diverse coinvolgenti la Candida in sede vulvovaginale:

1. **Candidiasi acuta** con eventuali recidive occasionali;
2. **Candidiasi ciclica** con frequenti recidive a cadenza circa mensile (RVVC).

Nella **Candidiasi acuta**, la sintomatologia pruriginosa è a rapida insorgenza, con **eritema** ed **edema** dei genitali esterni, accompagnato da **desquamazione epiteliale**. Si possono associare **bruciore** e **dispareunia superficiale**, e disuria postmizionale legata al bruciore generato dal passaggio delle urine sui tessuti vulvari interessati da un'intensa risposta infiammatoria. Le **secrezioni vaginali** sono dense, con un caratteristico aspetto di tipo caseoso "a ricotta". Il prurito e la leucorrea sono elementi tipici della forma acuta di vulvovaginite micotica, ma non esclusivi: il prurito è un criterio predittivo dell'infezione solo nel 38% delle pazienti. La **forma acuta** di vulvovaginite da Candida è legata sia ad un **eccesso di crescita del micete**, sia ad un **incremento della sua aggressività**, con parallela **immunosoppressione locale** dei meccanismi di risposta immune alla Candida Albicans. La forma acuta di vulvovaginite micotica può presentare una recidiva occasionale, ossia sporadica, e comunque mai superiore a 4 episodi nell'arco dell'anno. Gli episodi rivestono caratteristiche sovrapponibili agli episodi acuti, e presentano elementi predisponenti e precipitanti ben identificabili. Gli estrogeni rivestono un ruolo complesso nel favorire sia l'infezione, sia le recidive.

Nella **Candidiasi vulvovaginale ciclico-ricorrente (RVVC)** la **sintomatologia pruriginosa è presente**, ma meno intensa rispetto alla acuta. Il **bruciore** e la **dispareunia introitale** sono più severi. Il quadro clinico obiettivo può essere rappresentato da un **eritema dif-**

fuso del vestibolo vaginale, piccole labbra e solco interlabiale, con **erosioni** confluenti nelle piccole labbra, e microvescicolazioni delimitate da un "orletto" biancastro, parzialmente desquamante, lateralmente al confine con le grandi labbra. La **leucorrea**, quando presente, non è particolarmente abbondante, ed è acquosa o finemente densa ed omogenea. E' appena evidenziabile all'introito vaginale.

Talora l'unico elemento obiettivo è confinato ad un **eritema aspecifico**, specie in corrispondenza del solco interlabiale.

In sintesi

Le evidenze finora accumulate fanno definire la RVVC come una **dermatite allergico-irritativa conseguente ad un'iperreattività a piccole quote di Candida Albicans in soggetti geneticamente predisposti**, per polimorfismo genico che coinvolge il sistema delle interleuchine, sostanze endogene deputate al controllo e regolazione dell'infiammazione e riduzione dell'immunocompetenza.

La Candida ha quindi una duplice possibilità di azione patogenetica:

1. indurre un'azione **immunosoppressiva agendo in elevate quantità** (forma acuta) o
2. creare una **reazione da ipersensibilità agendo in "piccola quota" in soggetti geneticamente predisposti** (RVVC). Questo piccolo quantitativo di micete è variabile nei soggetti con RVVC in relazione a caratteristiche di suscettibilità individuale. La **ciclicità**, con esacerbazioni in fase **pre/perimenzstruale**, riconosce negli **estrogeni** un fattore di modulazione della risposta immunitaria alla Candida, specie in soggetti predisposti.

Gli **estrogeni facilitano** la proliferazione della Candida, agendo da fattori predisponenti, perché:

1. aumentano il **glicogeno vaginale**, zucchero prezioso per il metabolismo della Candida;
2. favoriscono l'**adesione del micete** alle cellule epiteliali della vagina;
3. hanno un ruolo permissivo sul **passaggio da spora a ifa**, come dimostrato dall'esplosione di infezioni da Candida dopo la pubertà; dai peggioramenti in fase premenstruale; e dalle loro recidive in post-menopausa, quando si inizia la terapia ormonale sostitutiva, anche locale, in soggetti predisposti e/o che avevano avuto una candida recidivante in età fertile.

I **fattori predisponenti e precipitanti** alle recidive di Candidiasi vaginale includono (Graziottin e Murina, 2010):

- alimentazione ricca di lieviti e zuccheri, specie in donne con alterato utilizzo periferico dell'insulina;
- ipertono del muscolo elevatore dell'ano che, restringendo l'entrata vaginale, facilita le microabrasioni della mucosa durante la penetrazione, attivando la risposta infiammatoria mastocitaria locale;
- gravidanza, per elevati livelli di estrogeni e/o scarso controllo glicemico e/o eccessivo aumento ponderale;
- diabete mellito, specie mal controllato: verificare sempre Hb glicata;
- immunodepressione congenita o acquisita;
- assunzione di antibiotici, per alterazione degli ecosistemi intestinale e vaginale e proliferazione della Candida sia in vagina, per riduzione dei lattobacilli, sia nell'intestino:
 - una cura antibiotica di soli 3 giorni triplica il rischio di Candida (OR = 3.33);
 - un singolo trattamento antibiotico aumenta del 32% il rischio di sviluppare una Candidiasi sintomatica;
- stili di abbigliamento inappropriati. Guaschino e Benvenuti (2008) hanno dimostrato che il rischio di infezione da Candida aumenta con l'uso di:

- biancheria sintetica ($p < 0.0007$);
- salvastip ($p < 0.005$);
- pantaloni attillati (< 0.002);
- abbigliamento attillato ($p < 0.08$);
- protezione mestruale esterna ($p < 0.001$).

I **criteri diagnostici** per la Candidiasi vulvovaginale ciclico-ricorrente (RVVC) includono: crisi di prurito, bruciore e dispareunia ad andamento ciclico (circa mensile) e recidivante (≥ 4 episodi annuali); obiettività caratterizzata da eritema, erosioni e/o ulcerazioni, desquamazione periferica a sede vestibolare e piccole labbra, con particolare interessamento del solco interlabiale; pH vaginale intorno 4-4.5; esame a fresco con evidenza di pseudoife e miceti.

Candida recidivante, dolore e vulvodinia

La **vulvodinia** è definita come una **sindrome di dolore neuropatico a localizzazione vulvare**, con sensibilizzazione del sistema nervoso centrale che coinvolge le terminazioni del nervo pudendo in sede vulvo-vestibolare (Arnold et Al, 2006; Haefner, 2007). La vulvodinia è **la più temibile complicanza della RVVC**: è caratterizzata da una **sensazione dolorosa cronica** che interessa la regione vulvare con fastidio genitale descritto come **bruciore, dolore o dispareunia**, in assenza di alterazioni obiettive visibili di un qualche rilievo o di specifici disturbi neurologici clinicamente identificabili, della durata di almeno 3 mesi. Molte donne con **vestibolodinia** (vestibulite vulvare), la variante più frequente di vulvodinia con localizzazione al vestibolo vaginale, presentano in anamnesi **episodi ricorrenti di vulvovaginite da Candida** (Graziottin e Murina, 2011).

Conclusioni

L'infezione vulvovaginale da Candida è crescente; tende a recidivare in circa il 40-50% dei casi. La RVVC è fattore predisponente alla cascata di eventi che possono condurre alla vestibolite vulvare e alla vulvodinia. La prevenzione e la cura della RVVC deve prevedere una strategia multimodale finalizzata correggere i fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento, tra cui gli stili di vita. L'ipotesi più stimolante (Graziottin e Murina, 2010) considera la RVVC non solo come infezione vulvovaginale, ma anche come patologia immunoallergica causata dalla Candida in soggetti predisposti. Il trattamento della RVVC richiede grande accuratezza diagnostica, pazienza e costanza nel modificare i fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento, con la consapevolezza che il tasso di successo su questa impegnativa patologia aumenterà con il crescere delle conoscenze sul fronte immunoallergico.

Bibliografia essenziale

- Arnold LD, Bachmann GA, Rosen R, Kelly S, and Rhoads GG. Vulvodinia: characteristics and associations with comorbidities and quality of life. *Obstet Gynecol*, 107 (2006) 617-24
- Babula O, Linhares IM, Bongiovanni AM, Ledger WJ, Witkin SS. Association between primary vulvar vestibulitis syndrome, defective induction of tumor necrosis factor-alpha, and carriage of the mannose-binding lectin codon 54 gene polymorphism. *Am J Obstet Gynecol*. 198 (1): 101-4; 2008
- Cassone A, De Bernardis F, Santoni G. Anticandidal immunity and vaginitis: a novel opportunities for immune intervention *Infect. Immun.* 75 (10): 4675-4686; 2007
- Gow NAR, Veerdonk F, Brown A, Netea M. Candida Albicans: morphogenesis and host defense. *Discriminating invasion from colonization. Nature Reviews, Microbiology*, 10: 113-118, 2012
- Graziottin A, Murina F. La sfida terapeutica delle candidosi vulvovaginali ricorrenti. *Minerva Ginecologica* 2010 Dicembre; 62 (6, suppl. 1), 1-12
- Graziottin A, Murina F. *Vulvodinia. Strategie di diagnosi e cura.* Springer Verlag, Milano 2011
- 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
- Haefner HK. Report of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease terminology and classification of vulvodinia. *J Low Genit Tract Dis*. 2007 Jan; 11 (1):48-9

Riferimenti web

www.alessandragraziottin.it; www.fondazionegraziottin.org; www.vulvodinia.org



**Fondazione
Alessandra Graziottin** onlus
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

Convegno ECM

*“La donna e il dolore pelvico:
da sintomo a malattia,
dalla diagnosi alla terapia”*

Coordinatori Scientifici:
Prof.ssa Alessandra Graziottin
Dott. Filippo Murina

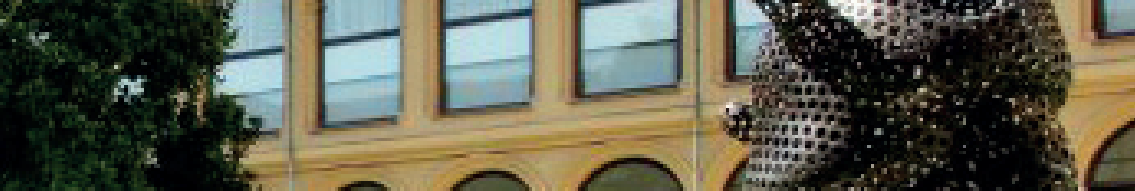
Atti del Congresso





Programma

- 08.00 - 08.45 Accoglienza e registrazione
- 08.45 - 09.00 **Presentazione del corso e benvenuto ai partecipanti**
Alessandra Graziottin e Filippo Murina
- Inflammatione e dolore: dalla fisiopatologia alle comorbidità in ambito pelvico (1ª parte)*
- Moderatori: **Maria Adele Giamberardino e Vincenzo Stanghellini**
- 09.00 - 09.30 **Alessandra Graziottin (Milano)**
Infiammazione e dolore: ruolo del mastocita
- 09.30 - 10.00 **Vincenzo Stanghellini (Bologna)**
Infiammazione e dolori intestinali
- 10.00 - 10.30 **Daniele Grassi (Modena)**
Infiammazione e dolore vescicale
- 10.30 - 11.00 **Maria Adele Giamberardino (Chieti)**
Dolore viscerale: dalla fisiopatologia alla semeiotica
- 11.00 - 11.15 Coffee break
- Inflammatione e dolore: dalla fisiopatologia alle comorbidità in ambito pelvico (2ª parte)*
- Moderatori: **Alessandra Graziottin e Paolo Vercellini**
- 11.15 - 11.45 **Filippo Murina (Milano)**
Infiammazione e dolore nella vestibolite vulvare: diagnosi e terapia
- 11.45 - 12.15 **Paolo Vercellini (Milano)**
Infiammazione e dolore nell'endometriosi: diagnosi e terapia
- 12.15 - 12.45 **Flavio Mombelli (Milano)**
Infiammazione e depressione: nuove evidenze e implicazioni cliniche
- 12.45 - 13.15 Discussione plenaria



13.15 - 14.00

Pranzo

*Mestruazioni, infiammazione e dolore:
dalla ricerca alle indicazioni terapeutiche*

Moderatori:

Annamaria Paoletti e Marco Gambacciani

14.00 - 14.30

Alessandra Graziottin (Milano)

Mestruazioni, infiammazione e comorbidità associate

14.30 - 15.00

Angelo Cagnacci (Modena)

Infiammazione e dolore, mastociti e progestinici:
nuovi spazi terapeutici?

15.00 - 15.30

Franca Fruzzetti (Pisa)

Sindrome premestruale e infiammazione

15.30 - 16.00

Anna Maria Paoletti (Cagliari)

Il ruolo della contraccezione nella cura del dolore asso-
ciato alla mestruazione

*Dolore pelvico: dalle cause neglette a nuove
prospettive di diagnosi e terapia*

Moderatori:

Alessandra Graziottin e Filippo Murina

16.00 - 16.30

Marco Gambacciani (Pisa)

Il dolore pelvico da cause articolari, muscolari e ossee
in post menopausa: prospettive terapeutiche

16.30 - 17.00

Alessandra Graziottin (Milano)

Candida recidivante, comorbidità e dolore:
fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento

17.00 - 17.30

Filippo Murina (Milano)

Candida recidivante: diagnosi e terapia

17.30 - 18.00

Alessandra Graziottin e Filippo Murina

Compilazione TEST ECM

Conclusioni

Indice

- Infiammazione e dolore: il ruolo del mastocita** pag. 05
Alessandra Graziottin
- Infiammazione, dolore e depressione** pag. 09
Alessandra Graziottin
- Infiammazione e dolore intestinale** pag. 17
Vincenzo Stanghellini, Giovanni Barbara, Cesare Cremon, Rosanna Cogliandro, Marco Marcellini, Lara Bellacosa
- Infiammazione e dolore vescicale** pag. 21
Daniele Grassi
- Dolore viscerale: dalla fisiopatologia alla semeiotica** pag. 31
Maria Adele Giamberardino, Giannapia Affaitati, Mariangela Lopopolo, Raffaele Costantini
- Infiammazione e dolore nella vestibolite vulvare: diagnosi e terapia** pag. 37
Filippo Murina
- Infiammazione e dolore nell'endometriosi: diagnosi e terapia** pag. 41
*Paolo Vercellini
Alessandra Graziottin*
- Infiammazione e depressione: nuove evidenze e implicazioni cliniche** pag. 51
Flavio Mombelli
- Mestruazioni, infiammazione e comorbidità associate** pag. 53
Alessandra Graziottin
- Infiammazione e dolore, mastociti e progestinici: nuovi spazi terapeutici?** pag. 55
Angelo Cagnacci
- Sindrome premestruale e infiammazione** pag. 59
Franca Fruzzetti, Roberta Manca
- Il ruolo della contraccezione nella cura del dolore associato alla mestruazione** pag. 63
Anna Maria Paoletti, Mariagrazia Perseu, Maria Francesca Marotto, Monica Pilloni, Marisa Orrù, Pierina Zedda, Maria Francesca Fais, Maria Elena Malune, Elisabetta Batzella, Valentina Caddeo, Manuela Neri, Gian Benedetto Melis
- Il dolore pelvico da cause articolari, muscolari e ossee in post menopausa: prospettive terapeutiche** pag. 67
Marco Gambacciani
- Candida recidivante, comorbidità e dolore** pag. 69
Fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento
*Alessandra Graziottin
Filippo Murina*
- Candida recidivante: diagnosi e terapia** pag. 73
*Filippo Murina
Alessandra Graziottin*