

Micosi in ginecologia

Candida recidivante: un'emergenza in ginecologia

Introduzione

La Candida è un germe che normalmente colonizza la vagina, e, in minima quantità, i genitali esterni. In **condizioni fisiologiche è silente** perché presente in forma di **spora**. Sempre più spesso, tuttavia, la Candida si virulenta: di conseguenza, **l'infezione vulvovaginale da Candida** è in netto **aumento** (1-5) (Box 1), dall'età puberale in poi, quando entrano in gioco gli estrogeni, fattori permissivi per la proliferazione del micete (1). È una Candida agguerrita, resa più bellicosa dal sempre più frequente uso di antibiotici, che, iniziato in età pediatrica, continua per tutta la vita (1). Una Candida insidiosa e difficile da affrontare in modo risolutivo, soprattutto quando tende a recidivare mensilmente, creando problemi fisici, psicosessuali e relazionali. Questo approfondimento è dedicato proprio alla **Candida**, con particolare attenzione alla **forma ciclico-recidivante**, per condividere con i Colleghi uno sguardo pragmatico su come affrontarla in modo efficace.

BOX 1. Epidemiologia delle infezioni da Candida

- il 70-75% circa delle donne, sperimenta almeno una volta nella propria vita un'infezione vulvo-vaginale da Candida (2)
- il 40-50 % di queste va incontro ad una recidiva (2)
- il 28,1% delle adolescenti che si rivolge agli ambulatori pubblici italiani per una visita ginecologica ha una vulvovaginite da candida (3)
- il 20% degli esami colturali vaginali di donne asintomatiche è positivo per la Candida (4)
- 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 (5)

Patogenesi

1. Candida commensale

La **Candida è ubiquitaria** a livello di cute e mucose, incluse la mucosa orale, intestinale e vaginale (7). In condizioni fisiologiche il micete non è belligeran-

TH Web TV • CANALE DONNA

LE INTERVISTE



La Candida

Quanto è frequente l'infezione da Candida nella donna in età fertile?

Quali sono i fattori che aumentano la sensibilità alla Candida e alle sue recidive?

Le vulvovaginiti

Quindici regole per prevenire la candida e le altre infezioni vulvovaginali

Da: www.theramex.it



“
Tutti i tipi
di Candida
”

BOX 2. Tipi di Candida

- C. Albicans, isolata nell' 85-95% degli esami colturali (2);
- C. Glabrata, diagnosticata nel 54% delle diabetiche verso il 22,6% delle donne non diabetiche (6). Queste specie sono responsabili di maggiori resistenze alla terapia antimicotica e di recidive più frequenti, specie se il controllo glicemico è inadeguato;
- C. Krusei e Tropicalis (più frequente nelle diabetiche);
- C. Parapsilosis e Lusitaniae (rare).

“
Le vie di
trasmissione
”

BOX 3. Vie di trasmissione della Candida

- **Autoinfezione, specie dal reservoir intestinale:**
 - a) per **contaminazione** della cute vulvare da residui fecali;
 - b) per **traslocazione** della Candida all'interno e attraverso le cellule della mucosa intestinale, specie in caso di infiammazioni della parete del colon, 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 partners sessuali di donne infette rispetto a quelle che non lo sono (10);
 - b) Durante il **rapporto orogenitale** (12,13): 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 (11).
- **Trasmissione materno- fetale**, durante il parto per via vaginale.

te, sia perché presente in minima quantità, sia perché si trova in forma di spora. Si comporta quindi da **commensale vaginale**, che aderisce alle cellule dell'epitelio vaginale senza lederle. L'**infezione** si realizza quando l'**adesione si trasforma in penetrazione ed invasione nel rivestimento epiteliale della vagina**, mediante il rilascio di enzimi proteolitici e tossine (8).

L'**intestino** –mandante occulto di molte forme di infezioni vaginali - è una delle principali **fonti di colonizzazione della Candida in vagina** (9). In effetti, la Candida isolata da colture rettali in pazienti con RVVC si è rivelata identica a quella ritrovata in sede vaginale, suggerendo che esista un persistente **reservoir intestinale del micete**, concetto ben chiaro fin dagli anni 70 (9). La Candida si comporta pertanto come un **fungo opportunist** capace di colonizzare in modo stabile la mucosa vulvare e vaginale, cui può arrivare con molteplici modalità (10-13) (Box 3). Può stimolare l'immunità di mucosa "sottosoglia", cioè senza sintomi o segni di malattia. Si tratta dunque di un **commensalismo**, risultante da un **equilibrio dinamico** tra le caratteristiche aggressive del fungo e l'immunosorveglianza attiva dell'ospite (1,14).

2. Candida Patogena

La **transizione da candida commensale a candidiasi sintomatica** può avvenire essenzialmente per due fenomeni :

- a) alterazione dei meccanismi di difesa dell'ospite e/o
- b) aumentata aggressività /virulenza del germe.

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

- a) **Meccanismi di difesa dell'ospite**. Le donne più vulnerabili alle candidiasi vaginali recidivanti (RVVC) presentano alcune peculiarità genetiche. Le ricerche in corso evidenziano una **sregolazione della capacità di difesa**, con inadeguatezza di alcuni meccanismi cardinali:

- **per difetto:**

1. **polimorfismo della lectina legante il mannosio** (Mannose Binding Lectin, MBL) (15). L' MBL è una proteina che svolge un ruolo importante nell'immunità ereditaria. Riconosce i diversi carboidrati presenti sulla superficie di numerosi microrganismi patogeni, in particolare della Candida Albicans. Il polimorfismo del gene dell'MBL comporta un malfunzionamento della proteina che rende la donna meno capace di arginare la colonizzazione/infezione da Candida (15);
2. **ruolo difensivo antimicrobico dell'epitelio vaginale**; queste cellule svolgono sia un meccanismo di barriera sia un'azione di riconoscimento antigenico e di secrezione di numerosi immuno-mediatori che regolano la risposta immunitaria vaginale (16). La specifica attività anti-Candida delle cellule vaginali è inferiore nei soggetti con RVVC (17);
3. **deficit costitutivo degli inflammasomi di tipo NALP3**, macromolecole che regolano la produzione ed il rilascio dell'interleuchina (IL) 10; un polimorfismo del gene CIAS1 che codifica un inflammasoma NALP3 alterato, induce la produzione di una IL 10 "sregolata", con riduzione della competenza immunitaria locale.

- **per eccesso**, con iperreattività patogena di altri fattori:

4. **elevata immunità anticorpale locale**, con aumentato titolo di Ig E, anticorpi peculiari delle reazioni atopiche, nelle donne con RVVC . Questi anticorpi amplificano il processo infiammatorio, ed esasperano in particolare la sintomatologia pruriginosa (18).
- 5 **aumento dei linfociti Th-2**, che avrebbero un'azione facilitante l'aggressione micotica (19).

da www.theramex.it

IL "FOCUS ON",
 UNA RUBRICA DEDICATA
 FATTA DI CONTENUTI
 E CONTRIBUTI
 SEMPRE NUOVI

- ▶ Aggiornamenti frequenti e costanti
- ▶ Presenza di videointerviste, filmati e contributi provenienti da appuntamenti di particolare interesse
- ▶ Informazioni su novità medico-scientifiche



- b) **Aumentata aggressività virulenza del germe.** Fattori di virulenza sono espressi alla superficie del fungo ed hanno un ruolo attivo nell'infezione. In particolare, enzimi della famiglia delle **aspartico-proteinasie secrete** (Sap, secreted aspartic proteinase) e un numero di **adesine** di natura proteica e/o glicoproteica 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") (14).

Classificazione

La classificazione adottata ad oggi identifica forme di candidosi vulvo-vaginali non-complicate e complicate, inserendo in queste ultime quelle con sintomatologia severa, ricorrenti o che insorgono in particolari condizioni favorevoli (Tab.1) (1).

Tabella 1. Classificazione delle candidosi vulvovaginali*

Non-Complicate

- Sporadiche con sintomi lievi o moderati
- Sospetta infezione da Candida Albicans
- Donne senza altre patologie e non in gravidanza

Complicate

- Ricorrenti (almeno 4 episodi/anno)
- Sintomi severi
- Sospetta infezione da Candida non- Albicans
- Diabete, Immunodeficienza o Gravidanza

* Center for Disease Control and Prevention -Sexual Trasmitted Diseases treatment guidelines, 2006

“
Le forme
patologiche
sono due
”

La divisione in forme non complicate ed in forme complicate non tiene però conto di alcuni elementi patogenetici di recente introduzione riguardanti il comportamento vulvovaginale della candida, che consentono di delineare modelli diversi ed innovativi di malattia.

In tale ottica, Graziottin e Murina (1), hanno identificato **due forme patologiche diverse** coinvolgenti la candida in sede vulvovaginale (Tab. 2):

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

Tabella 2. Classificazione eziopatogenetica della candidosi vulvovaginale

Acuta

Recidive occasionali
Sintomatologia medio-intensa
Diabete, Immunodeficienza o Gravidanza

Ciclico-Ricorrente

Ricorrente (spesso recidive circa -mensili)
Sintomi non particolarmente intensi
Spesso non fattori scatenanti identificabili
Importante fattore ormonale

Da Graziottin A, Murina F (1)

Sintomi e aspetti clinici

• **Candidiasi vaginale acuta**

La sintomatologia **pruriginosa** è a rapida insorgenza, particolarmente intensa con **eritema ed edema** dei genitali esterni, accompagnato talora da una fine **desquamazione epiteliale** con elementi micro follicolari periferici. Si possono associare **bruciore e dispareunia superficiale**, come pure una **disuria postminzionale** legata al bruciore generato dal passaggio delle urine sui tessuti vulvari infiammati. Le **secrezioni vaginali** possono essere 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 (20).

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 (Box 4a, Box 4b). Gli estrogeni rivestono un ruolo complesso nel favorire sia l'infezione da Candida, sia le recidive (Box 5).

• **Candidiasi vulvovaginale ciclico-ricorrente (RVVC)**

Nella RVVC la **sintomatologia pruriginosa è presente**, seppur meno intensa rispetto alla acuta. Il **bruciore e la dispareunia** rivestono maggior importanza anche per un'obiettività differente rispetto alle candidosi vulvovaginali acute (1).

Il quadro clinico può essere rappresentato da un **eritema diffuso del vestibolo vaginale**, piccole labbra e solco interlabiale, con **erosioni confluenti** nelle piccole labbra, **microvescicolazioni** delimitate da un "orletto" biancastro, parzialmente desquamante, lateralmente al confine con le grandi labbra. La **leucorrea**, quando presente, non è particolarmente

“
Quando
è acuta
”

“
Quando è
ricorrente
”



“
Attenzione
all'abbigliamento
”

BOX 4a. Candida e abbigliamento: relazioni pericolose

Il rischio di infezione da Candida aumenta con l'uso di (3):

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

“
Fattori
predisponenti
e precipitanti
”

BOX 4b. Recidive di Candidiasi vaginale: fattori predisponenti e precipitanti

- **alimentazione** ricca di lieviti e zuccheri, specie in donne con alterato utilizzo periferico dell'insulina;
- **stili di abbigliamento inappropriati** (vedi box 4a);
- **ipertono del muscolo elevatore dell'ano che**, restringendo l'entrata vaginale, facilita le microabrasioni della mucosa e la risposta infiammatoria 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 od 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 (21):

*una cura antibiotica di soli 3 giorni triplica il rischio di Candida (OR = 3.33) (22).

** un singolo trattamento antibiotico aumenta del 32% il rischio di sviluppare una candidiasi sintomatica (23).

abbondante ed è **acquosa** o finemente densa ed omogenea. È appena evidenziabile all'introito vaginale.

Talora l'unico elemento obiettivo è confinato ad un **eritema aspecifico**, specie in corrispondenza del solco interlabiale (1).

BOX 5. Estrogeni e candida

Gli estrogeni facilitano la proliferazione della Candida perché (1):

- **aumentano il glicogeno vaginale**, zucchero prezioso per il metabolismo della Candida (24);
- favoriscono l'**adesione del micete alle cellule epiteliali della vagina** (25);
- 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 di Candida, 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 (25); tale ruolo è aumentato dal 17-beta-estradiolo e dall'etinil-estradiolo, non dall'estriolo o dal 17 alfa-estradiolo. L'effetto dei contraccettivi orali nella RVVC è ancora discusso (26). Dispositivi contraccettivi intravaginali a rilascio graduale di ormoni vengono colonizzati in modo rilevante dalla Candida Albicans che aderisce tenacemente alla superficie del dispositivo (27).

In sintesi

Le evidenze finora accumulate fanno definire la RVVC come una dermatite allergico-irritativa conseguente ad una iper-reattività 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 (15,16,17).

La Candida ha quindi una duplice possibilità di azione patogenetica:

- **indurre un'azione immunosoppressiva agendo in elevate quantità (forma acuta)** o
- **creare una reazione da ipersensibilità agendo in "piccola quota" in soggetti geneticamente predisposti (con 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/perimenstruale**, riconosce negli **estrogeni** un fattore di modulazione della risposta immunitaria alla Candida, specie in soggetti predisposti (Box 5).

Diagnosi di vulvovaginite micotica

- **Anamnesi e sintomi** danno un primo orientamento sia sulla diagnosi di vulvovaginite, sia sulla differenziazione tra forma acuta/occasionale da forma ciclico-recidivante.
- **L'esame obiettivo** dovrà ricercare, oltre ai **segni dell'infezione micotica**, anche l'**iperattività del muscolo elevatore dell'ano** (o ipertono) associata spesso a **dolore alla penetrazione** ("dispareunia introitale"), ed a **microerosioni della mucosa** che faci-

“
Il ruolo degli
estrogeni
”

“
La RVVC è una
dermatite allergico-
irritativa conse-
guente ad una
iper-reattività
a piccole quote
di Candida Albicans
in soggetti
geneticamente
predisposti,
per polimorfismo
genico che
coinvolge il
sistema delle
interleuchine
”



da www.theramex.it



litano **l'iperattività del mastocita** e il conseguente svilupparsi della parallela vestibolodinia (vestibulite vulvare), associata o conseguente alla Candida (1,28). L'ipertono dell'elevatore è uno dei **fattori predisponenti** più trascurati nella diagnosi ambulatoriale: non curato, diventa fattore di mantenimento della candidiasi ciclico-recidivante, aumentando nel contempo la probabilità di comorbidità con le cistiti post-coitali e la stipsi ostruttiva (1, 28).

- **L'esame al microscopio ottico** di minime quantità di secreto diluite in idrossido di potassio al 10% è una metodica semplice e rapida che consente di confermare la diagnosi in donne con sintomatologia ed obiettività suggestiva per un'infezione vulvovaginale da candida ; l'evidenza di **pseudoife e di miceli** rappresentano **elemento patognomonico**.
- **La valutazione del pH vaginale** è utile; il suo valore nella vulvo-vaginite da Candida è intorno a 4.0-4.5, mentre un suo viraggio oltre il 5 identifica, di norma, una vaginosi batterica, una tricomoniasi oppure un'infezione mista.
- **L'esame colturale**, spesso abusato, è positivo solo in un terzo (29,8%) delle donne con sintomi tipici di candidiasi vulvovaginale, in particolare nelle donne con RVVC, 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 . Inoltre, come anticipato, fino al 20% delle donne asintomatiche sono colonizzate dalla candida e quindi hanno una coltura positiva (29).

In sintesi

Nelle candidosi vulvovaginali acute l'esame colturale non è da considerare obbligatorio, in quanto l'associazione di elementi clinici, una valutazione con esame a fresco e la misurazione del pH sono sufficienti a porre una corretta diagnosi (Box 6) . Nelle RVVC lo è ancor di meno in quanto la Candida agisce in piccola quota scatenando un fenomeno immuno-allergico, in quantità che non positivizzano la coltura.

BOX 6. Criteri diagnostici per la Candidiasi vulvovaginale ciclico-ricorrente (RVVC) (1)

- Crisi di prurito, bruciore e dispareunia ad andamento ciclico (circa mensile) e recidivante (numero \geq a 4 episodi annuali)
- Obiettività caratterizzata da eritema, erosioni e/o ulcerazioni, desquamazione periferica a sede vestibolare, piccole labbra, con particolare interessamento del solco interlabiale
- pH vaginale intorno 4-4.5
- Esame a fresco con evidenza di pseudoife e miceli

L'esame colturale deve essere considerato in categorie a rischio, quali ad esempio le pazienti diabetiche, in cui forme di *Candida non-albicans* possono essere responsabili dei sintomi. Tuttavia la frequenza di *Candida glabrata* e *tropicalis* non è superiore al 5-10%. **Nelle RVVC è essenziale la valutazione del tono del muscolo elevatore dell'ano**, la cui contrazione aumenta difensivamente in caso di infezioni vaginali ricorrenti, contribuendo a perpetuare il problema, e la possibile **comorbilità con la vestibolite vulvare** (1, 28).

Candida recidivante e vulvodinia

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 (30-32). 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** (1, 28, 32). Inoltre molte delle alterazioni genetiche (polimorfismi genici) sono comuni alle due condizioni (31, 32). La vulvodinia è definita come una sindrome di dolore neuropatico, con elementi riferibili ad un processo di sensibilizzazione del sistema nervoso centrale che coinvolge le terminazioni del nervo pudendo in sede vulvo-vestibolare (31,32).

In sintesi

La RVVC è fattore predisponente alla cascata di eventi che possono condurre alla vestibolite vulvare e alla vulvodinia.

Terapia

I derivati azolici e triazolici rappresentano il trattamento di scelta delle vulvovaginiti da candida.

1. Per le Candidiasi acute, le linee guida della Infectious Disease Society of America (IDSA) raccomandano (33):

- **gli azolici topici** come **trattamento di prima linea, con** una risoluzione sintomatologica nel 90% dei casi, anche quando si trattino le recidive occasionali (32). Tuttavia, gli azolici topici possono dare bruciore per l'azione irritativa degli eccipienti veicolanti il principio attivo. Una metanalisi di 17 studi ha evidenziato una simile efficacia dei preparati orali rispetto a quelli topici nel trattamento delle vulvovaginiti acute da *Candida* (34). Il **sertaconazolo** presenta vantaggi ed efficacia peculiari: possiede una bioadesività vaginale che lo rende simile ad un prodotto depot, e spiccata attività antiinfiammatoria utile a ridurre la sintomatologia pruriginosa (36) (Box 7).
- **gli azolici orali** possono essere privilegiati utilizzando principi attivi altamente tollerabili (fluconazolo ed itraconazolo), rispetto a preparati di vecchia generazione quali il ketonazolo.

* Una terapia in **singola dose** è oggi considerata di prima scelta nelle forme vulvovaginali acute di lieve o media gravità (35).

da www.theramex.it

UN'AMPIA AREA CONTENENTE ATTI E PRESENTAZIONI DI CONGRESSI INTERNAZIONALI E NAZIONALI

Accesso esclusivo per gli utenti registrati

Facilità di download di slidekit relativi a contraccezione ormonale, infezioni micotiche e molte altre tematiche d'interesse ed attualità in ginecologia

“
I vantaggi e l'efficacia del sertaconazolo
”

www.theramex.it



“
Il fluconazolo
in dose da
150 a 200 mg
ha dimostrato
un’elevata
biodisponibilità
con livelli vagi-
nali terapeutici
elevati anche
5 giorni dopo
una singola
somministra-
zione.”

- * In quadri severi o con recidive sporadiche una dose ripetuta di farmaco a breve termine dopo 3gg (short therapy) consente di ottenere gli stessi risultati di un terapia di maggior durata (7-10gg) (37). **Il fluconazolo in dose da 150 o 200 mg** ha dimostrato un’elevata biodisponibilità, con livelli vaginali terapeutici elevati anche 5 giorni dopo una singola somministrazione.

BOX 7. Sertaconazolo: indicazioni d’uso nel trattamento delle micosi in dermatologia e ginecologia

- Il **sertaconazolo** è un agente **antifungino** della famiglia degli **imidazolici**;
- **Il meccanismo d’azione è dose dipendente. A basse dosi è fungistatico**; a concentrazioni più elevate è **fungicida**;
- Ha un ampio spettro d’azione antimicotico contro dermatofiti del genere *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, e funghi del genere *Candida* e *Cryptococcus*.
- Ha **un’ottima penetrazione cutanea e mucosa**, ma **non è associato ad assorbimento sistemico**.
- Nelle pazienti con **vulvovaginite**, una singola dose di sertaconazolo in ovulo è efficace nell’eradicazione della candida ed è più rapida e più efficace di una dose tre volte superiore di econazolo. L’eradicazione della candida a livello vaginale varia dal 65 al 100% dei casi, a seconda degli studi.
- In studi controllati, in cui è stata valutata l’attività anti-infiammatoria di **8 antimicotici** (butoconazolo, ciclopiroxolamina, fluconazolo, miconazolo nitrato, sertaconazolo nitrato, terconazolo, tioconazolo e ketoconazolo) in diversi modelli preclinici di infiammazione e prurito cutaneo, il **sertaconazolo è risultato il più efficace sia nei confronti della Candida, sia nel dare sollievo dai sintomi dell’infezione**.
- I sintomi che più pesano nell’infezione da Candida sono infatti il **prurito e l’infiammazione locale**, con **gonfiore, rossore, bruciore e calore vulvovaginali**. Essi sono mediati dalla liberazione in situ di citochine infiammatorie da parte dei linfociti attivati e dei mastociti.
- *In vitro*, il **sertaconazolo è risultato l’antimicotico più potente nel ridurre la liberazione di citochine da cellule T attivate**. Anche la sua attività inibitoria nei confronti delle cellule T si attua con modalità dose dipendente.
- *In vivo*, il **sertaconazolo è attivo verso modelli di irritazione dermica da ipersensibilità da contatto, dermatite da contatto irritativo, infiammazione e prurito neurogeno**
- La **tollerabilità del sertaconazolo vaginale è ottima**. L’unico evento avverso, è l’irritazione locale dopo l’inserimento: in uno studio controllato è stato dell’8,7% contro il 13,4% con l’econazolo (non statisticamente differente). L’irritazione è più frequente in donne che abbiano già sviluppato una RVVC, con vestibolite vulvare, associata alla ben nota iperattività del mastocita, e/o che abbiano una reazioni allergica locale.
- In caso di **iperreattività vaginale**, è opportuno evitare le applicazioni locali di ovuli e lavande, che possono esasperare la risposta allergico/iperergica, e preferire la via orale.

2. per le Candidiasi ciclico-ricorrenti (RVVC), la gestione terapeutica è più complessa soprattutto per i particolari meccanismi patogenetici che la generano. Il programma di cura deve essere finalizzato sia alla pronta **risoluzione delle frequenti recidive** (38, 39), sia **al riequilibrio delle alterazioni da ipersensibilità tipiche della malattia**. Diversi regimi di trattamento e di profilassi contro la RVVC sono stati sperimentati, ma il **tasso di recidive durante e dopo le cure si è dimostrato elevato**. Il **fluconazolo alla dose di 150 mg in profilassi settimanale per sei mesi** si è dimostrato altamente efficace e molto ben tollerato (incidenza di effetti collaterali dell' 1-2%), inducendo una remissione della malattia nel 90% delle donne nei sei mesi di assunzione del farmaco (39). Alla sospensione della terapia purtroppo circa il 60% delle pazienti ha riportato una recidiva del problema (39). Altri protocolli con fluconazolo propongono comunque terapia lunghe (Box 8).

BOX 8. Fluconazolo orale a dosi decrescenti: il ReCiDif

Il trial belga, denominato **ReCiDif**, ha proposto e sperimentato un nuovo protocollo con dosi individualizzate e decrescenti di fluconazolo (38). Il trattamento prevede:

- una **fase d'induzione** con assunzione di 200mg di fluconazolo 3 volte la settimana a giorni alterni per una settimana;
- una **fase di mantenimento** della durata di **1 anno** costituita da 3 step in cui venivano somministrate dosi sempre minori di farmaco.

Le pazienti che presentavano ricadute cliniche riprendevano di nuovo la dose di induzione e continuavano il regime allo stesso livello. Lo schema proposto ha ottenuto l'assenza di recidive nel 90% delle donne dopo 6 mesi, e nel 70% dopo 1 anno.

Le pazienti restanti, definite responders sub-ottimali o non responders, presentavano malattie più lunghe e più severe rispetto alle responders ottimali.

- In un altro studio di tipo osservazionale, il fluconazolo alla dose di 200 mg è stato utilizzato a intervallo crescente personalizzato per un periodo di circa due mesi in 35 pazienti con RVVC (Fig. 1). Il tasso di recidiva in corso di terapia e durante il follow-up massimo di tre mesi è stato cumulativamente del 25% circa.

Sul sito Theramex sono presenti anche gli Speciali per la donna. Da non perdere !

SPECIALI ClicktoCare.it

Contraccezione d'emergenza
Che cos'è, quando usarla, dove richiederla

Gravidanza
Il diabete non influisce sulla tua fertilità e non ostacola il concepimento

Fertilità
In Italia il 15% circa delle coppie non riesce a concepire un figlio nei primi 12/24 mesi di tentativi

In sintesi

- **La cura della RVVC prevede una profilassi antimicotica di lunga durata (6-12 mesi)**
- **Il Fluconazolo è efficace, con bassa incidenza di effetti collaterali (1-2%)** per lo più di lieve entità, in particolare a livello gastrointestinale (nausea, diarrea).
- **La dose di Fluconazolo** seppur differente in relazione alla singola somministrazione nei due studi (39) (150 mg - ReCiDif trial: 200mg) **è stata simile quando esaminata in quantità cumulative globali** (39) (3.9 g - ReCiDif trial: 4 g).



Fig. 1. Schema del management delle RVVC short-graduale



Modificata da (1)

- **Il trattamento individualizzato con regime di dosi decrescenti di Fluconazolo (ReCiDif trial) ha riportato un minor tasso di recidive** rispetto al protocollo rigido settimanale adottato in modo continuativo per 6 mesi.
- **Elemento cardinale è il mantenimento della candida vaginale appena al di sotto della soglia cutoff in grado di scatenare gli eventi infiammatori su base allergica propri della RVVC (1).**
- **Il Fluconazolo si presta a tale finalità sia per l'elevata tollerabilità, sia per un favorevole profilo farmacologico;** infatti il farmaco ha una biodisponibilità del 90% con un profilo d'azione che mantiene livelli terapeutici anche per 5 giorni.
- **Il microambiente vaginale deve adattarsi gradualmente al mantenimento dell'equilibrio tra la quantità di Candida appena al di sotto della soglia potenzialmente in grado di scatenare la reazione allergica vulvovaginale, ed i fattori immunoregulatori vaginali responsabili della cascata di eventi infiammatori** (linfocine, citochine, MBL, cellule epiteliali vaginali, mastociti, etc.).
- In quest'ottica **il Fluconazolo alla dose di 200 mg non deve essere protratto a lungo ma deve essere progressivamente allungato l'intervallo d'assunzione, per creare una sorta di graduale desensibilizzazione**, riducendo la sensibilità verso l'allergene, mantenuto al livello più basso possibile e tale da renderlo inoffensivo, con l'obiettivo di consentire alla donna di sviluppare un meccanismo di difesa immunoregulatoria tale da impedire la crescita del fungo una volta sospesa l'assunzione del Fluconazolo.
- **Ridurre l'ipertono del m. elevatore dell'ano** con fisioterapia o bio-feed-back elettromiografico è essenziale per ridurre il microtrauma della mucosa vestibolare che predispone alle recidive di Candida (28, 32).
- **Immunomodulatori quale lo zafirlukast**, un inibitore dei leucotrieni correntemente usato nella cura dell'asma bronchiale, ha dimostrato efficacia nella cura della RVVC (40).
- **Prodotti probiotici orali** (Saccharomyces c, Bifidibatterium l., ecc.) possono contribuire a ridurre la colonizzazione vaginale candidosica (41).

Conclusioni

La prevenzione e la cura della RVVC deve prevedere una **strategia multimodale** finalizzata a correggere i **fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento**.

Grande attenzione deve essere posta nei confronti di alcuni stili di vita (1, 28). Si devono adottare schemi terapeutici precisi e nello stesso tempo personalizzati, con azolici orali e topici, che consentano di agire efficacemente nei confronti dei meccanismi etiopatogenetici della malattia, agendo in modo efficace sulle recidive di Candida e sul reservoir intestinale.

Fluconazolo e sertaconazolo presentano un eccellente profilo di efficacia, unito a ottima tollerabilità.

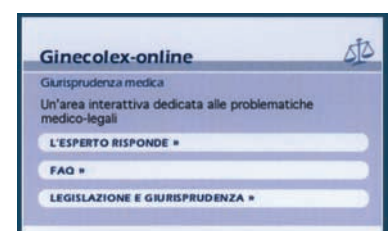
Tuttavia, oggi dobbiamo collocare la **RVVC** non solo fra le infezioni vulvovaginali, ma anche tra **le patologie immunoallergiche causate da un microrganismo, la Candida**. Il trattamento della RVVC richiede grande accuratezza diagnostica, pazienza e costanza, e la consapevolezza che il tasso di successo di questa impegnativa patologia aumenterà con il crescere delle conoscenze sul fronte immunoallergico.

“
Fluconazolo e sertaconazolo presentano un eccellente profilo di efficacia, unito a ottima tollerabilità
”

Bibliografia

1. Graziottin A, Murina F (2010) La sfida terapeutica delle candidosi vulvovaginali ricorrenti Minerva Ginecologica, Vol.62, Suppl.1, pp 1 -12
2. Sobel JD (2007) Vulvovaginal candidosis. Lancet. 369(9577):1961-1971
3. Guaschino S, Benvenuti C (2008) 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
4. Sobel JD (1993) Candidal vulvovaginitis. Clin Obstet Gynecol 36(1):153-165
5. Sobel JD (1996) Candida vulvovaginitis. Semin Dermatol 15(1):17-28
6. Goswami D, Goswami R, Banerjee U, Dahhwahl V, Miglani S, Lattif AA, Kochupillai N (2006) 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(2):111-117
7. Bertholf ME, Stafford MJ (1983) Colonization of Candida albicans in vagina, rectum, and mouth. J Fam Pract 16: 919-924
8. De Bernardis F, Agatensi L, Ross IK, Emerson GW, Lorenzini R, Sullivan PA, Cassone A (1990) Evidence for a role for secreted aspartate proteinase of Candida albicans in vulvovaginal candidiasis. J Infect Dis 161: 1276-1283
9. Miles MR, Olsen L, Rogers A (1977) Recurrent vaginal candidiasis. Importance of an intestinal reservoir. JAMA 238(17):1836-1837
10. Sobel JD (1985) Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. Am J Obstet Gynecol 152:924-935
11. Marrazzo JM (2003) Vulvovaginal candidiasis. BMJ 326:993-994
12. Reed BD, Gorenflo DW, Gillespie BW, Pierson CL, Zazove P (2000) Sexual behaviour and other risk factors for Candida vulvovaginitis. J Womens Health Gend Based Med 9(6):645-655
13. Markos AR, Wade AAH, Walzman M (1992) Oral sex and recurrent vulvo-vaginal candidiasis. Genitourin Med 68:61-62
14. Cassone A, De Bernardis F, Santoni G (2007) Anticandidal immunity and vaginitis: a novel opportunities for immune intervention. Infect Immun 75(10):4675-4686
15. Babula O, Linhares IM, Bongiovanni AM, Ledger WJ, Witkin SS (2008) 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.e1-4

Sul sito Theramex è presente un servizio per te **GINECOLEX ONILNE** - giurisprudenza medica. Un'area interattiva dedicata alle problematiche medico-legali





16. Cole, A. M. Innate host defense of human vaginal and cervical mucosae (2006) *Curr Top Microbiol Immunol* 306:199–230
17. Barousse MM, Steele C, Dunlap K, Espinosa T, Boikov D, Sobel JD, Fidel Jr PL (2001) Growth inhibition of *Candida albicans* by human vaginal epithelial cells. *J Infect Dis* 184:1489–1493
18. Witkin SS, Jeremias J, Ledger WJ (1989) Vaginal eosinophils and IgE antibodies to *Candida albicans* in women with recurrent vaginitis. *J Med Vet Mycol* 27:57–58
19. Carvalho LP, Bacellar O, Neves N, de Jesus AR, Carvalho EM (2002) Downregulation of IFN-gamma production in patients with recurrent vaginal candidiasis. *J Allergy Clin Immunol* 109:102–105
20. Anderson MR, Klink K, Cohrssen A (2004) Evaluation of vaginal complaints. *JAMA* 291:1368–1379
21. Glover DD, Larsen B (2003) Relationship of fungal vaginitis therapy to prior antibiotic exposure. *Infect Dis Obstet Gynecol* 11:157–160
22. Xu J, Schwartz K, Bartoces M, Monsur J, Severson RK, Sobel JD (2008) Effect of antibiotics on vulvovaginal candidiasis: a MetroNet study. *J Am Board Fam Med* 21(4):261-268
23. Pirotta MV, Garland SM (2006) Genital *Candida* species detected in samples from women in Melbourne, Australia, before and after treatment with antibiotics. *J Clin Microbiol* 44(9):3213-3217
24. Dennerstein GJ, Ellis DH (2001) Oestrogen, glycogen and vaginal candidiasis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 41:326–328
25. Cheng G, Yeater KM, Hoyer, LL (2006) Cellular and molecular biology of *Candida Albicans* estrogen response. *Eukarot Cell* 5(1):180-191
26. Davidson F, Oates JK (1985) The pill does not cause 'thrush'. *BJOG* 92:1265–1266
27. Camacho DP, Consolaro ME, Patussi EV, Donatti L, Gasparetto A, Svidzinski TI (2007) Vaginal yeast adherence to the combined contraceptive vaginal ring (CCVR). *Contraception* 76(6):439-443
28. Graziottin A (2005) *Il dolore segreto*. Mondadori, Milano
29. Goldacre MJ, Watt B, Loudon N, Milne LJ, Loudon JD, Vessey MP (1979) Vaginal microbial flora in normal young women. *BMJ* 1:1450–1455
30. Haefner, HK (2007) Report of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease terminology and classification of vulvodynia. *J Low Genit Tract Dis* 11:48-49
31. Arnold LD, Bachmann GA, Rosen R, Kelly S, Rhoads GG (2006) Vulvodynia: Characteristics and associations with comorbidities and quality of life. *Obstet Gynecol* 107:617-624
32. Graziottin A, Murina F (2011) *Vulvodinia. Strategie di diagnosi e cura*. Springer Verlag, Milano
33. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards JE, Infectious Diseases Society of America (2004) Guidelines for the treatment of Candidiasis. *Clin Infect Dis* 38(2):161-189
34. Watson MC, Grimshaw JM, Bond CM, Mollison J, Ludbrook A (2002) Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal agents for the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush): a systematic review. *BJOG* 109:85–95
35. Dellenbach P, Thomas JL, Guerin V, Ochsenbein E, Contet-Audonneau N (2000) Topical treatment of vaginal candidosis with sertaconazole and econazole sustained-release suppositories. *Int J Gynaecol Obstet* 2000 71(Suppl 1):S47–52
36. Liebel F, Lyte P, Garay M, Babad J, Southall MD (2006) Anti-inflammatory and anti-itch activity of sertaconazole nitrate. *Arch Dermatol Res* 298(4):191-199
37. Sobel JD, Kapernick PS, Zervos M, Reed BD, Hooton T, Soper D, Nyirjesy P, Heine MW, Willems J, Panzer H, Wittes H (2001) Treatment of complicated *Candida* vaginitis: comparison of single and sequential doses of fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 2001 185(2):363-369
38. Donders G, Bellen G, Byttebier G, Verguts L, Hinoul P, Walckiers R, Stalpaert M, Vereecken A, Van Eldere J (2008) Individualized decreasing-dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). *Am J Obstet Gynecol* 199(6):613.e1-9
39. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, Hooton TM, Rompalo A, Sperling M, Livengood C 3rd, Horowitz B, Von Thron J, Edwards L, Panzer H, Chu TC (2004) Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* 351(9):876-883
40. White D J, Vanthuyne A, Wood PM, Ayres JG (2004) Zafirlukast for severe recurrent vulvovaginal candidiasis: an open label pilot study. *Sex Transm Inf* 80:219-222
41. Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S (2006) Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *J Antimicrob Chemother* 58(2):266-272

GynecoNews

N.1- Aprile 2011

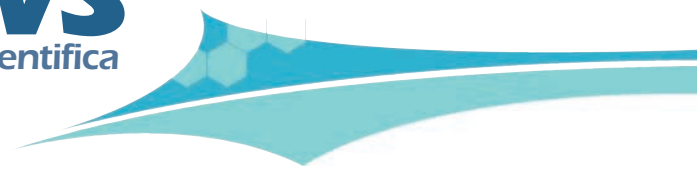
Aggiornamenti dalla letteratura scientifica



Menopausa Contraccezione

Interazioni con il pianeta donna

- Candida recidivante: un'emergenza in ginecologia
- Dieci buone ragioni per essere felici della terapia ormonale



Sommario

Fascicolo 1-2011

Redazione articoli a cura di **Alessandra Graziottin***

Candida recidivante: un'emergenza in ginecologia	1
Dieci buone ragioni per essere felici della terapia ormonale	15

* Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica - "San Raffaele Resnati", Milano

Direttore Scientifico:
Alessandra Graziottin

Vice Direttore Scientifico:
Rocco Gallicchio

Direttore Responsabile:
Anna Gallicchio

Prodotto derivato di
'Menopausa e Contraccezione.
Interazioni con il pianeta donna

Registrazione del Tribunale di Milano
n. 17 del 11 gennaio 2000
ISSN: 1592-6389

©smm - scientific multimedia 2000-2011
www.smm-srl.it

Realizzazione Web:
smm srl - scientific multimedia
www.theramex.it/gyneconews
gyneconews@theramex.it

Stampato in Italia

Edizione riservata Theramex
per i Sigg. Medici - Fuori Commercio

Finito di stampare nel mese
di Aprile 2011

Questa pubblicazione è stata realizzata
in collaborazione con

