

Candidiasi vulvovaginale recidivante: Le ragioni di una crescente vulnerabilità

Introduzione

La **Candidiasi vulvovaginale ricorrente** (Recurrent VulvoVaginal Candidiasis, **RVVC**) è caratterizzata da **quattro o più episodi in un anno**. Sta diventando l'incubo di moltissime donne italiane, sia per i **sintomi acuti e severi**, sia per le **comorbidità dolorose** che provoca, **vestibolite vulvare** in primis, con il corollario di **dispareunia e cistiti associate**.

Il ginecologo è quindi chiamato a diagnosi tempestive e soprattutto ad agire in senso preventivo proprio per evitare il ripetersi di un'infezione crescentemente invalidante per la donna e anche per l'intimità della coppia. L'**epidemiologia** indica quanto l'infezione sia diffusa, ricorrente e di grande impatto sulla vita delle donne (Box 1).

“
*Si parla di RVVC
in presenza
di quattro
o più episodi
in un anno*”

BOX 1. Epidemiologia delle infezioni vulvovaginali da Candida

Dal punto di vista **epidemiologico** (1):

- 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 **20-22%** delle infezioni acute evolve in **vulvo-vaginite ricorrente da Candida (RVVC)**, caratterizzata da **quattro o più episodi in un anno**;
- il **28,1%** delle **adolescenti** che si rivolge agli ambulatori pubblici italiani per una visita ginecologica ha una vulvovaginite da Candida: è la fascia di età oggi più colpita;
- il **20%** degli **esami colturali vaginali di donne asintomatiche** è **positivo per la Candida**;
- il **15-25%** delle **donne sintomatiche** ha **coltura negativa**, fatto che apre il problema patogenetico di quanto pesino la carica micotica "per se" e quanto l'iper-risposta (allergica) dell'ospite ad un livello antigenico anche di poco superiore alla norma.



“
I diversi ceppi
patogeni della
Candida
”

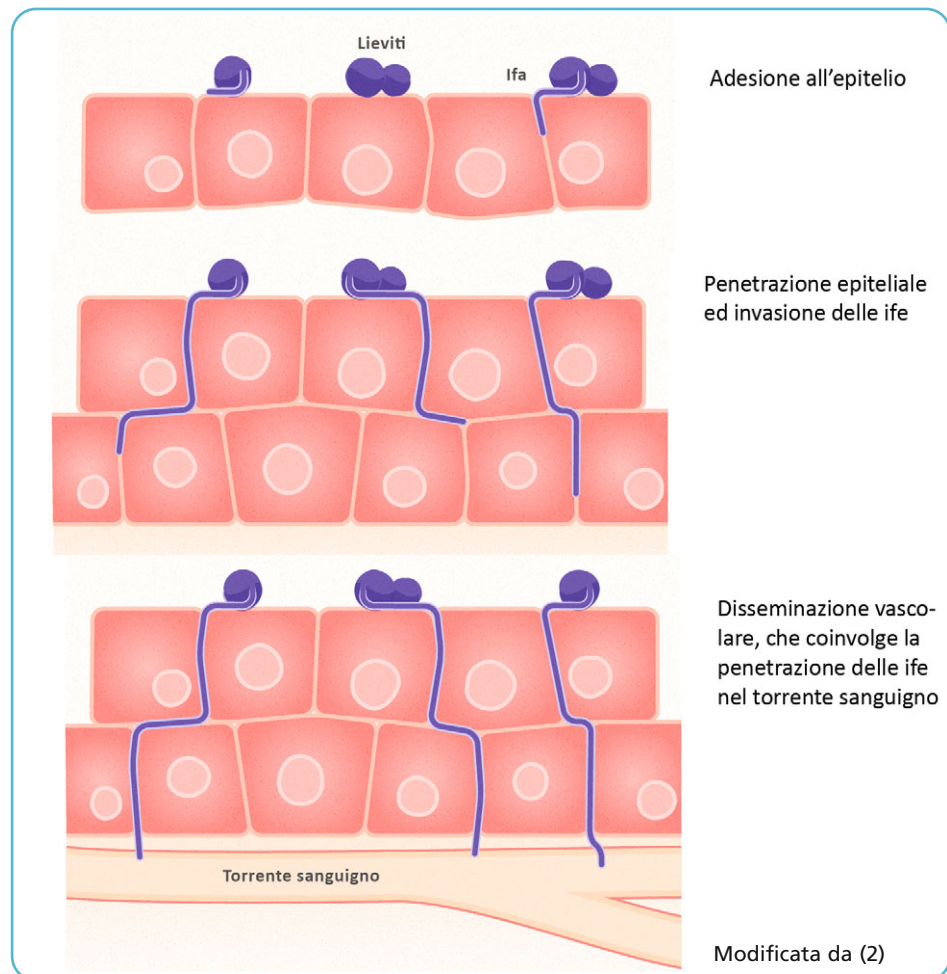
Identikit della Candida e della sua aggressività

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, documentate nell'1-2% delle donne;
- **C. Pseudotropicalis**, accertata solo nello 0,2% delle pazienti.

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 proteolici e tossine, con infiammazione acuta e dolore (Fig. 1) (2).

Fig. 1. Invasione tissutale della Candida albicans



Colonizzazione e invasione

Nei soggetti sani, le mucose sono spesso colonizzate da *C. albicans*. Tuttavia, il numero esiguo del microrganismo non induce danno delle cellule epiteliali e, di conseguenza, non viene evocata alcuna risposta infiammatoria che coinvolga macrofagi, mastociti e cellule dendritiche, infiammatorie.

Lo sviluppo di ife ha un ruolo importante nell'invasività di *C. albicans*, che attiva la vera e propria infezione con infiammazione. Le ife inducono la produzione di citochine da parte delle cellule epiteliali, innescando la produzione di IL-1 e IL-6. Nelle figure che seguono (Fig. 2.a, b) sono schematizzate le fasi principali della *Candida albicans*.

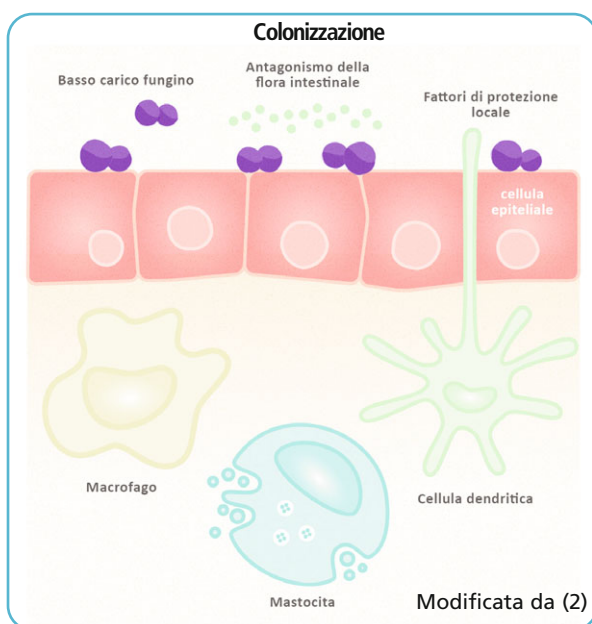


Fig. 2a.

Nei **soggetti sani**, le mucose sono spesso colonizzate da *C. albicans*. Tuttavia, il numero esiguo dei microrganismi non induce danno alle cellule epiteliali e, di conseguenza, non viene evocata alcuna risposta infiammatoria che coinvolga macrofagi, mastociti e cellule dendritiche.

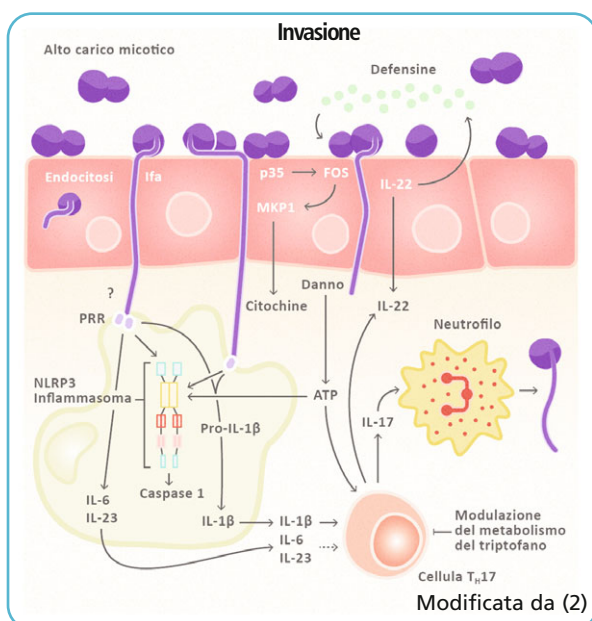


Fig. 2b.

Lo sviluppo di ife ha un ruolo importante nell'invasività di *C. albicans*. Le ife inducono la produzione di citochine da parte delle cellule epiteliali, sia attivando la via MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase), che un secondo percorso della MAPK che porta all'attivazione di MAPK fosfatasi 1 (MKP1). Questi eventi innescano la produzione di IL-1 α e IL-6.



Il viraggio dall'una all'altra forma dipende da un **equilibrio dinamico** tra le caratteristiche aggressive del fungo e l'immunosorveglianza attiva dell'ospite (3, 1).

Sono possibili infezioni multiple e/o da ceppi diversi in organi diversi: per esempio da *C.Albicans* a livello vaginale e da *C.Glabrata* a livello vescicale, il che pone anche il problema del trattamento e di possibili diverse resistenze.

Inoltre, **cavo orale e intestino** appaiono essere dei **siti privilegiati di localizzazione e virulentazione primaria della Candida**. Dal punto di vista pratico, questo è il primo razionale per la necessità di profilassi antimicotica per via orale anche in caso di Candida vulvovaginale recidivante.

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

Le vie di trasmissione della Candida vulvovaginale

“Come l'ho presa?” chiede sempre la donna, di fronte ad una vaginite severa da Candida. E' importante chiarire sia che si tratta di un **germe commensale**, che tutti abbiamo in forma di spora allo stato di **colonizzazione non patogena**, sia di **ceppi diversi**, endogeni o esogeni, e magari più aggressivi o già in fase attiva, che possono essere contratti con modalità diverse, diventando **invasivi e patogeni**.

Le **vie di trasmissione** della Candida includono infatti (1):

- **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 sembra ridurre 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.

“
Autoinfezione, trasmissione sessuale e trasmissione materno-fetale sono le principali vie di trasmissione”
”

Che cosa trasforma la Candida da ospite commensale a nemico aggressivo?

La **patogenesi**, ossia 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 (1) 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 postminzionale** 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 (Tab. 1, Fig. 3) (5).

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 diffuso 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 (Box 2).

“
Quando
diventa
Candidiasi
sintomatica
”

“
Quando
la Candidiasi
è acuta
”

“
Quando la
Candidiasi
vulvovaginale
è ciclico-
ricorrente
”

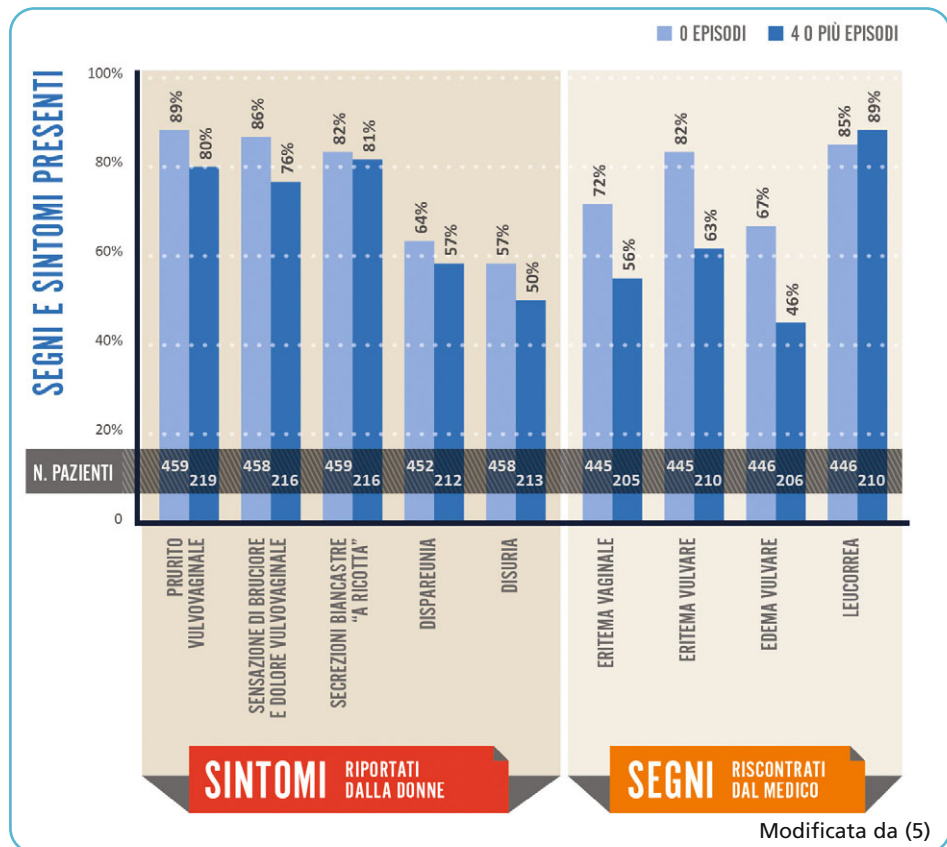


Tabella 1. Sintomi e segni genitali causati dalla Candida

Sintomi (riportati dalla donna)	Segni (obiettivati dal medico)
Prurito vulvovaginale	Eritema vaginale
Sensazione di bruciore e dolore vulvovaginale	Eritema vulvare
Secrezioni biancastre "a ricotta"	Edema vulvare
Dispareunia	Leucorrea
Disuria	

Modificata da (5)

Fig. 3. Sintomi riportati dalle donne e segni riscontrati dai medici



“**Attenzione ai fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento!**”

La Candidiasi vulvovaginale recidivante

La recidività di un'infezione, quale essa sia, pone al medico quesiti cardinali rispetto all'individuazione corretta e completa di **fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento**, che devono essere diagnosticati e corretti se si vuole andare al cuore del meccanismo stesso della recidività, per bloccarlo o ridurlo in modo significativo.

BOX 2. In sintesi

Le evidenze finora accumulate fanno definire la RVVC come una **dermatite allergico-irritativa conseguente ad un'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. La *Candida* ha quindi una duplice possibilità di azione patogenetica:

1. indurre **un'azione immunosoppressiva agendo in elevate quantità** (forma acuta), oppure
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/perimestruale**, riconosce negli **estrogeni** un fattore di modulazione della risposta immunitaria alla *Candida*, specie in soggetti predisposti.

• **Fattori predisponenti**

I **fattori predisponenti** alle recidive di Candidiasi vaginale includono (1):

- **gli estrogeni e le loro fluttuazioni**: la *Candida* esplode infatti alla pubertà, dopo che la *Candida* è stata sensibilizzata/pre-attivata dalle molteplici terapie antibiotiche effettuate nell'infanzia (Box 3) ;
- **alimentazione ricca di lieviti e zuccheri**, specie in donne con **alterato utilizzo periferico dell'insulina**: perché affette da Polycystic Ovary Syndrome, PCOS, perché sovrappeso o francamente obese e/o con familiarità diabetica;

BOX 3. *Candida* e disregolazione immunitaria

- **Donne sintomatiche** con pregressa RVVC presentano **alti livelli di IL-4 ($p < .0001$)**, nel **fluido vaginale** rispetto a donne non sintomatiche. I livelli di IL-5 e IL-13 non sono diversi nei due gruppi.
- **Donne sintomatiche** con RVVC presentano **elevati livelli di PgE2 ($p < .0001$) e specifiche IgE anti-candida ($p < 0.02$) nel fluido vaginale** rispetto alle donne non sintomatiche;
- Le donne con **sintomatologia clinica** presentano una **disregolazione immunitaria vaginale localizzata** che coinvolge i mastociti e che può rappresentare la reale causa dei sintomi presenti (6).



- **diabete mellito, sia insulino-dipendente, sia "alimentare",** specie mal controllato: verificare sempre Hb glicata;
- **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 a quantità anche minime di Candida commensale;
- **gravidanza,** per elevati livelli di estrogeni e/o scarso controllo glicemico e/o eccessivo aumento ponderale;
- **immunodepressione congenita o acquisita;**
- **stili di abbigliamento inappropriati.** Guaschino e Benvenuti (7) hanno dimostrato che 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 ($p < 0.001$).
- **microtraumatismi genitali da sport,** quali bicicletta, moto, equitazione.

• **Fattori precipitanti**

Quali eventi possono scatenare un'infezione attiva da Candida e, soprattutto, la sua recidività?

I più frequenti e rilevanti per la pratica clinica includono:

- **assunzione di antibiotici (8),** 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) (8);
 - un **singolo trattamento antibiotico** **aumenta del 32%** il rischio di sviluppare una Candidiasi sintomatica;

Quest'**evidenza** suggerisce, come buona pratica clinica, di consigliare una **profilassi antimicotica sistemica in corso di terapie antimicotiche**, onde evitare/ridurre il rischio di recidività, utilizzando al contempo **probiotici appropriati** per mantenere un'adeguata flora batterica intestinale;

- **rapporto sessuale in condizioni di secchezza vaginale:** per scarsa/assente eccitazione genitale e/o per ipertono del muscolo elevatore dell'ano;
- **inadeguato controllo glicemico,** con aumento significativo dell'Hb glicata.

• **Fattori di mantenimento**

Sono i più trascurati in ambito clinico, e i più potenti proprio nel predisporre e mantenere la recidività. I più rilevanti includono:

- **fattori genetici, con minore/mancato sviluppo di** un particolare gruppo di cellule di difesa, **le cellule dendritiche (9).** I pazienti affetti da candidosi mucocutanea cronica e/recidivante, che soffrono o meno anche di patologie di tipo autoimmune (sindrome poliendocrinopatia-candidosidistrofia ectodermica, APECED), presentano alterazioni nello sviluppo delle cellule dendritiche (DC) suggerendo che il meccanismo patogenetico alla base dell'aumentata sensibilità alle infezioni da Candida possa risiedere proprio nella funzionalità di queste cellule. E' quindi probabile l'esistenza di meccanismi patogenetici che coinvolgono un identico pathway immunitario, che risulta in un **fenotipo con aumentata suscettibilità alle infezioni da Candida.**

L'assenza del riconoscimento immunitario appropriato e l'incapacità di controllare la colonizzazione di *C. Albicans* sulle superficie mucosali possono portare all'insorgenza di **infezioni gravi e ricorrenti**. Ciò può, ad esempio, verificarsi nei pazienti affetti da candidiasi muco-cutanea cronica.

Inoltre, in seguito ad alterazioni dei meccanismi che controllano la crescita dei microrganismi commensali possono insorgere **processi di autoimmunità**, possibilità quest'ultima di grande interesse sul fronte sia fisiopatologico, sia preventivo e terapeutico.

- **L'omissione diagnostica**, nei confronti dell'infezione e dei fattori **predisponenti, precipitanti e di mantenimento**, costituisce un grande elemento di vulnerabilità alla recidività, nonché delle comorbidità (10-11);
- **La scarsa aderenza della donna alle raccomandazioni relative agli stili di vita**, volte a ridurre i fattori predisponenti e precipitanti;
- **La scarsa aderenza/compliance alla terapia farmacologica**.

In sintesi

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 a correggere i **fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento**, tra cui gli stili di vita. **L'ipotesi più stimolante** (1) 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 (12).

Riferimenti bibliografici

1. Graziottin A, Murina F (2010) La sfida terapeutica delle candidosi vulvovaginali ricorrenti. *Minerva Ginecol* 62(6):1-12, Suppl 1
2. Gow NAR, Veerdonk F, Brown A, Netea M (2012) Candida Albicans morphogenesis and host defense: Discriminating invasion from colonization. *Nature Reviews Microbiology* 10(2):113-118
3. 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):101-104
4. Graziottin A, Murina F (2011) Vulvodinia. Strategie di diagnosi e cura. Springer Verlag, Milano
5. Corsello S, Spinillo S, Osnengo G, Penna C, Guaschino S, Beltrame A, Blasi N, Festa A et al (2003) An epidemiological survey of vulvovaginal candidiasis in Italy. *EJOG* 66-72
6. Weissenbacher TM, Witkin SS, Gingelmaier A, Scholz C, Friese K, Mylonas I. (2009) Relationship between recurrent vulvovaginal candidosis and immune mediators in the vaginal fluid. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 144(1):59-63
7. Guaschino S, Benvenuti C, Sophy Study Group (2008) Sophy project: an observational study of vaginal pH, lifestyle and correct intimate hygiene in women of different ages and in different physiopathological conditions. *Minerva Ginecol* 60:10-14; Part I *Minerva Ginecol* 60(2):105-114; Part II *Minerva Ginecol* 60(5):353-362
8. Xu J, Schwartz K, Bartoces M (2008) Effects of antibiotics on vulvovaginal candidiasis: a MetroNet study. *J Am Board Fam Med* 21(4):261-268



9. Ryan KR, Hong M, Arkwright PD, Gennery AR, Costigan C, Dominguez M, Denning D, McConnell V, Cant AJ, Abinun M, Spickett GP, Lilić D (2008) Impaired dendritic cell maturation and cytokine production in patients with chronic mucocutaneous candidiasis with or without APECED. *Clin Exp Immunol* 154(3):406-414
10. 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
11. 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(1):48-49
12. Cassone A, De Bernardis F, Santoni G (2007) Anticandidal immunity and vaginitis: novel opportunities for immune intervention. *Infect Immun* 75(10):4675-4686

Riferimenti web

www.theramex.it
www.alessandragraziottin.it
www.fondazionegraziottin.org
www.vulvodinia.org