

# Candidiasi vulvovaginale recidivante: Diagnosi e terapia

## Introduzione

La diagnosi di vulvovaginite recidivante/ricorrente da *Candida* presenta alcune difficoltà, relative:

- alle diverse manifestazioni cliniche: forma "classica", con ipersecrezione vaginale "a ricotta" vs forma "allergica", in cui sono presenti tutti i segni di vaginite, ma non la secrezione caseosa che è modesta o assente;
- alla variabile corrispondenza tra sintomi e risultati dell'esame colturale: il 20% degli esami colturali vaginali di donne *asintomatiche* è *positivo* per la *Candida*, mentre il 15-25% delle donne *sintomatiche* ha coltura *negativa*;
- alla possibilità di infezioni multiple, specie nelle forme con comorbidità importanti, intestinali, muco-cutanee e/o vescicali;
- alla multicausalità, con particolare "peso", nella recidività, della persistenza dei fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento.

Richiede quindi al ginecologo la massima accuratezza semeiologica, nell'ascolto e nella documentazione della storia clinica, nell'esame obiettivo e nell'attenzione alle comorbidità.

## Diagnosi

### • L'ascolto

L'ascolto è volto ad annotare la storia dell'esperienza che la donna fa dell'infezione da *Candida* recidivante, per definire con la massima accuratezza i fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento che si evidenzino anzitutto "spontaneamente", grazie all'osservazione che la donna fa su di sé, ascoltando con grande attenzione la storia clinica ("medicina narrativa"). Per esempio la comparsa del primo e dei successivi episodi dopo terapia antibiotica; dopo rapporti sessuali, specie se dolorosi; e/o dopo rapporti non protetti, specie se il partner manifesti sintomi muco-cutanei genitali suggestivi di candidiasi concomitante.

Subito dopo, il medico farà domande attive per enucleare altri fattori di vulnerabilità che emergono con più evidenza grazie ai dati scientifici (1): per esempio, la presenza di diabete personale, specie se mal controllato o di lunga durata, e/o di familiarità per diabete; di alimentazione sbilanciata nell'utilizzo di lieviti o zuccheri (glucosio soprattutto) (2, 3); la presenza di altre forme di allergia (respiratorie e/o alimentari), specie nelle forme di *Candida* iperergico/allergiche, ancor più se associate a dispareunia e vestibolite vulvare; la presenza di comorbidità orali (mughetto e candida della bocca), gastrointestinali (sindrome del colon irritabile) e/o degli annessi

“  
L'importanza  
dell'ascolto  
di quello  
che riferisce  
la donna  
”



“  
**Bisogna insegnare alla donna a rilassare il muscolo elevatore dell'ano - se iperattivo o ipertonico**  
”

“  
**Non bisogna dimenticare di correggere la secchezza vaginale e consigliare alla donna di correggere gli stili di vita inappropriati**  
”

cutanei (candida ungueale) eventualmente suggestiva di una “sindrome autoimmune poliendocrinopatica-candidosi-distrofia ectodermica, APE-CED”, in forma conclamata o subclinica (4).

#### • **Esame obiettivo**

L'**esame obiettivo**, in caso di infezione sintomatica, evidenzia intenso edema e rossore genitale, e la possibile, variabile presenza di secrezioni dense, bianche. In genere la **presenza di secrezioni correla con la positività alla coltura**. Positività che può mancare nelle forme di infezione in cui è marcata la risposta di edema e di iperemia, con secrezioni scarse o assenti (forse per prevalente risposta allergica?). Il **pH vaginale** è in genere **più acido rispetto alla norma**. Va valutato per avere un'informazione utile anche per curare meglio le vaginiti recidivanti, anche da altri germi (2, 3).

L'esame obiettivo dovrà ricercare l'eventuale **iperattività del muscolo elevatore dell'ano** (o ipertono) associata spesso a **dolore alla penetrazione** (“dispareunia introitale”), che può indicare un vaginismo, anche severo, quando sia presente fin dal primo rapporto (5). Vanno indagate eventuali **microabrasioni della mucosa** (“ho dei taglietti lì”) che accentuano l'iperattività del mastocita e il conseguente svilupparsi della parallela **vestibolite vulvare**, associata o conseguente alla Candida (5, 6). Dato clinico oggi ben confermato in sede sperimentale.

L'ipertono dell'elevatore dell'ano è uno dei fattori predisponenti più trascurati nella diagnosi ambulatoriale: non curato, diventa fattore di mantenimento della candidiasi ricorrente, per l'aggravarsi delle microabrasioni all'introito che si infettano poi con la flora residente, **aumentando nel contempo la probabilità di comorbilità con le cistiti post-coitali e la stipsi ostruttiva** (5) (Box 1).

#### **BOX 1. Diagnosi di Candidiasi vulvovaginale recidivante/ricorrente**

I **criteri diagnostici** per la Candidiasi vulvovaginale ciclico-ricorrente (RVVC) includono:

- crisi di **prurito, bruciore e dispareunia** ad andamento **ciclico** (circa mensile) e **ricidivante** ( $\geq 4$  episodi annuali);
- obiettività caratterizzata da **eritema, erosioni e/o ulcerazioni**, desquamazione periferica a sede vestibolare e sulle piccole labbra, con particolare interessamento del solco interlabiale;
- **pH vaginale intorno 4-4.5**;
- **esame a fresco con evidenza di pseudoife**.

### • **Esami strumentali**

L'esame al **microscopio ottico** di minime quantità di secreto diluite in idrossido di potassio al 10% rivela le pseudoife, soprattutto nelle forme con secreto tipico.

Per la **diagnosi differenziale tra i diversi tipi di Candida** (*albicans*, *glabrata*, *krusei*, *tropicalis*, e le più rare *parapsilosis* e *lusitaniae*) è utile l'esame **colturale vaginale**. Attenzione: l'esame colturale risulta **positivo solo in un terzo** (29,8%) delle donne con sintomi tipici di candidiasi vulvovaginale, contro il **42,3% di positività, nelle stesse donne, al test della polimerasi (PCR, Polymerase Chain Reaction)** che va a valutare la presenza del DNA della Candida (7). Dato in linea con altri della letteratura, e che suggerisce come l'esame colturale possa perdere alla diagnosi donne che invece sarebbero risultate positive con il più accurato PCR test (8).

Come nuovo approfondimento diagnostico, **nelle donne con candidiasi recidivante sintomatica**, la ricerca di **interleuchina 4 (IL-4), di prostaglandina E2 (PgE2), e di IgE Candida specifiche** potrebbe aiutare a diagnosticare le donne con un'**esaltata risposta allergica locale che potrebbero beneficiare di un trattamento diverso**, con antistaminici o inibitori della sintesi delle prostaglandine (7). Tuttavia, in tempi di "spending review" e di contenimento dei costi, va sottolineata l'importanza di una **diagnosi clinica** il più possibile **accurata e definitiva**.

Infine, nelle **diabetiche** la Candida *glabrata* e *tropicalis* sono presenti in quantità significativamente più elevate rispetto alle donne non diabetiche. La *C. glabrata* è stata diagnosticata nel 54% delle diabetiche verso il 22,6% delle donne non diabetiche ( $p < 0.001$ ) (9). Queste specie sono responsabili di maggiori resistenze alla terapia antimicotica, specie con azolici, e di recidive più frequenti, specie se il controllo glicemico è inadeguato. L'esame **colturale con antimicogramma** è indicato quindi in caso di **candida recidivante resistente alla terapia con azolici**, soprattutto in pazienti diabetiche.

### • **Strategie terapeutiche**

**Prevenire la recidività** richiede una forte **assunzione di responsabilità della donna verso la propria salute**. Questo deve essere ben esplicitato nel colloquio clinico, spiegando con chiarezza quanto la **modificazione costante e persistente degli stili di vita** sia prerequisito per il successo poi del **trattamento preventivo farmacologico**. L'intervento preventivo e terapeutico dovrà infatti **correggere i fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento modificabili** (10-17):

**Per ridurre i fattori predisponenti:**

- evitare gli **errori alimentari**, evitando gli zuccheri semplici (glucosio) e i lieviti nella dieta; la dieta va ulteriormente personalizzata in base ad allergie e/o intolleranze già preesistenti, se documentate dal gastroenterologo curante;

“  
Gli esami  
strumentali a  
supporto di  
una corretta  
diagnosi  
”

“  
Nella prevenzione  
gioca un ruolo  
importante  
l'assunzione di  
responsabilità  
della donna verso  
la propria salute  
e verso corretti  
stili di vita  
”



- **raccomandare attenzione nel rispettare la dieta, se ci sono intolleranze alimentari**, che possono invece essere anche la **conseguenza dell'infezione da Candida**, quando alteri la permeabilità della mucosa che riveste la parete intestinale: la cosiddetta "sindrome dell'intestino che perde" ("**leaky gut**" syndrome), espressione che indica la perdita della capacità naturale di barriera della parete intestinale quando sia infiammata, in caso di **sindrome del colon irritabile**, con aumentata permeabilità ad allergeni alimentari e germi intestinali, Escherichia Coli e Candida, in primis (18). La collaborazione con il **gastroenterologo**, preparato in questo campo, diventa essenziale se l'intestino appare essere il mandante delle infezioni vaginali. In tal caso riequilibrare l'ecosistema del colon è prioritario (v. Box 1);
- controllare il **dismetabolismo glucidico** (diabete e sindrome metabolica) (9) se già comparso, valutando periodicamente **glicemia e della Hb glicata**, in caso di **Candidiasi recidivante**. L'uso di **tavolette di acido borico vaginali** per 14 giorni potenzia la risposta agli antimicotici orali nelle diabetiche (19). Queste tavolette possono essere usate due volte la settimana per prevenire le recidive nel lungo termine. Nella pratica clinica si è rivelato utile anche il suggerimento di applicare con il dito sul vestibolo, dopo il rapporto, uno-due centimetri di **crema a base di acido borico**, che libera acqua ossigenata, perché questo aiuta a ridurre le recidive di Candida che predispongono a e/o peggiorano la vestibolite vulvare;
- fare **attenzione agli estrogeni vaginali** (Box 2).

### **BOX 2. Gli estrogeni sono fattori permissivi per la Candida**

In caso di **anamnesi positiva per Candidiasi recidivante**, è opportuno:

- **evitare terapie estrogeniche locali, vaginali, con estradiolo**, specialmente nelle donne predisposte;
- il rischio di attivare la Candida è inferiore scegliendo l'estriolo (20) o, meglio ancora, il **promestriene**, che sembra essere meno negativo rispetto all'estradiolo.

Questa raccomandazione vale anche per le donne in **terapia sostitutiva ormonale postmenopausale**, in cui è possibile rilevare un incremento di vaginiti da Candida (21), più frequenti nelle donne che avessero un'anamnesi positiva in tal senso, durante l'età fertile.

- **Linee guida terapeutiche**

## Terapie antimicotiche locali, vaginali

Gli azolici topici sono indicati come trattamento di prima linea dalle linee guida della Infectious Disease Society of America (IDSA) (22, 23) e dalle linee guida tedesche del 2012 (17). L'IDSA differenzia la candidiasi vaginale in forme:

- **non complicate:** interessa il 90% dei pazienti ed è caratterizzata da un'infezione da *Candida Albicans* di lieve o moderata intensità, che risponde bene al trattamento topico con azolici;
- **complicate:** interessa il rimanente 10%, è caratterizzata da infezioni da *Candida non- albicans* in cui il trattamento con azolici è in genere inefficace.

Nella **candidiasi acuta vaginale** da *Candida Albicans* sono dunque efficaci gli azolici (econazolo, clotrimazolo, miconazolo, ketoconazolo, sertaconazolo) (17, 22, 23) **per via locale** (in tavolette, ovuli o crema). In tal caso possono essere **usati anche in gravidanza** in quanto pochissimo assorbiti (24). Gli azolici sono ritenuti la prima scelta nella terapia empirica della vaginite da candida non complicata (17, 22).

Il **sertaconazolo** locale è l'antimicotico in assoluto più efficace nella **terapia**, per controllare **l'infiammazione** e il **prurito** associati all'infezione da *Candida* (25-27) (v. Box 3, 4).

L'uso di tavolette di **acido borico vaginali per 14 giorni** potenzia la risposta agli antimicotici orali nelle diabetiche (19). Anche la crema di acido borico, applicandone 1-2 cm con il dito sul vestibolo dopo il rapporto, può ridurre le esacerbazioni da candida post-coitali e i bruciori vaginali associati, agendo sia in prevenzione delle recidive, sia in terapia.

## Terapie antimicotiche sistemiche

Le **linee guida** di Pappas e coll. (23) dedicano particolare attenzione alle **forme complicate**, in particolare di candidemia, di candida invasiva, di candidiasi neonatale, nonché alle forme più rare sistemiche, di particolare gravità (per esempio candidiasi cronica disseminata, osteomielite da *Candida*, candidiasi cerebrale), di interesse superspecialistico.

In questa sede ci limiteremo alla sintesi delle linee di terapia della candidiasi vulvovaginale e vescicale, utili nella **pratica clinica ambulatoriale**. In ambito ginecologico, la terapia **per via orale** è indicata **nella candidiasi vaginale severa, in comorbilità con candida intestinale, e/o nelle forme recidivanti** (15, 17, 22, 23) (Box 5).

“  
Il trattamento  
per le forme  
“complicate”  
e “non  
complicate”  
”

“  
Cosa fare nella  
forme acute”  
”

“  
Candidemia,  
candida invasiva,  
candidiasi  
neonatale,  
forme rare sistemiche:  
cosa dicono  
le linee guida  
in caso di forme  
complicate?”  
”



### BOX 3. Sertaconazolo nella candidiasi acuta vaginale

Il sertaconazolo è un agente **antifungino** della famiglia degli **imidazolici** (25).

- 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 (17). L'eradicazione della candida a livello vaginale varia dal 65 al 100% dei casi, a seconda degli studi, valutando la percentuale di cura fino a 1 anno dopo l'ultima applicazione vaginale di sertaconazolo, ovuli da 300 mg o tavolette da 500 mg.
- La **tollerabilità del sertaconazolo vaginale è ottima**. L'unico evento avverso, saltuariamente riportato, è l'irritazione locale dopo l'inserimento che 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 vestibolite vulvare, associata alla ben nota iperattività del mastocita, e/o che abbiano una reazione allergica locale (3).  
Per tutte le caratteristiche farmacologiche e farmacodinamiche sopradescritte, **il sertaconazolo è l'antimicotico più efficace come terapia locale**:
  - in **prevenzione**, per ridurre il rischio di recidive;
  - in **terapia**, per controllare l'**infiammazione e il prurito** associati all'infezione da Candida (25), anche subclinica (23) o di tipo iperergico/allergico.

\*modificato e aggiornato da (5)

### BOX 4. Candida in gravidanza: quali terapie?

La Candidiasi vaginale è frequente in gravidanza, interessando fino al **30% delle gravide nel terzo trimestre**, come evidenziato nelle recenti linee guida (24). Per affrontarla:

- in caso di **vulvovaginite micotica acuta**, gli **azolici locali sono la prima scelta**, dato lo scarsissimo assorbimento; il **sertaconazolo** può dare migliori vantaggi per il più rapido sollievo sintomatologico del bruciore vaginale;
- l'amfotericina B è il trattamento di prima scelta per la candidiasi sistemica;
- la gran parte degli **azolici sistemici** (inclusi fluconazolo, itraconazolo e posaconazolo) sono invece **da evitare** nelle gravide per il rischio di **malformazioni** associate al loro uso;
- flucitosina e voriconazolo sono da evitare per la comparsa di malformazioni negli animali trattati in gravidanza (23);
- le più recenti linee guida tedesche (17) consigliano, infatti, la **prevenzione locale, vaginale, della colonizzazione da Candida nelle gravide sane al 3° trimestre**, in quanto questo trattamento ha dimostrato di ridurre significativamente le Candidiasi sintomatiche (orali e mucocutanee genitali) nel neonato.

### BOX 5. I vantaggi del Fluconazolo per os

Il **fluconazolo** è considerato la **terapia standard** per le candidiasi vaginali, orofaringee ed esofagee (17, 22, 23, 28) per i seguenti motivi:

- è **prontamente assorbito per via orale**, con una biodisponibilità del 90% rispetto a quella ottenuta per via endovenosa
- **l'assorbimento non è modificato dal consumo di cibo**, dal pH gastrico o da stati patologici intercorrenti
- il fluconazolo, tra i triazolici, ha la **massima penetrazione nel sistema nervoso centrale** e nel vitreo, per cui è la prima scelta in caso di infezione in queste sedi
- costituisce un'ottima scelta in caso di **candidiasi uretrale e/o vescicale**, in quanto raggiunge **concentrazioni nelle urine che sono 10-20 volte superiori a quelle plasmatiche**. Invece, in caso di **candidiasi vescicale asintomatica**, la terapia non è raccomandata, a meno che non si tratti di neonati, di pazienti neutropeniche o che devono sottoporsi a procedure invasive. In caso di **cistite micotica sintomatica**, è raccomandato il trattamento con **fluconazolo 200 mg/die per 2 settimane** (23).

L'efficacia a sei mesi nel trial di Sobel e coll. (15) nel prevenire le recidive con fluconazolo 150 mg, per os, una volta alla settimana per sei mesi, è del 90,8% nel controllo a tre mesi, del 73,2% a sei mesi e del 42,9% a nove mesi, paragonato rispettivamente al 35,9% , 27,8% e 21,9% nel gruppo placebo ( $p < 0.001$ ). L'efficacia a breve termine è dunque buona, ma nel lungo termine la prevenzione delle recidive resta difficile da ottenere. Ecco perché una **strategia multimodale**, attenta a rimuovere e/o curare le **condizioni predisponenti, precipitanti e di mantenimento**, può migliorare la possibilità di ridurre gli episodi di candida recidivante.

In caso di resistenza al fluconazolo, l'itraconazolo rappresenta una buona seconda scelta. In caso di *Candida glabrata* o *krusei*, il voriconazolo ha dimostrato di essere efficace sia nelle forme locali, sia in quelle sistemiche.

Infine le echinocandine (caspofungina, anidulafungina e micafungina) sono disponibili solo come terapie parenterali. Sono efficaci nei confronti di tutte le specie di candida, inclusa la *glabrata* e la *krusei*, sia nelle forme esofagee sia in quelle sistemiche (23). In ambito ginecologico sono indicate in caso di micosi resistenti a tutte le altre forme di terapia e/o in candidiasi complicate.

Se l'esame obiettivo ha evidenziato iperattività/contrazione dei muscoli del pavimento pelvico, è indispensabile:

“  
Efficacia nel prevenire le recidive  
”

“  
Cosa fare in caso di resistenza al fluconazolo?”  
”



“  
**Cosa fare se l'esame obiettivo evidenzia un ipertono o una contrazione dell'elevatore dell'ano?**”

“  
**La combinazione di terapie farmacologiche e riabilitative per ridurre le recidive**”

“  
**Nuove possibilità terapeutiche**”

- evitare la penetrazione vaginale fino alla normalizzazione del quadro;
- instaurare adeguata terapia multimodale, di cui fanno parte le tecniche di **riabilitazione del muscolo elevatore con biofeedback elettromiografico**, e/o lo **stretching** autopratcato (dopo training), la **fisioterapia**, ed eventualmente la **tossina botulinica** in caso di ipertono miogeno dell'elevatore e vestibolite associata (6, 29). La tossina botulinica può essere considerata quando la Candida recidivante si associ a **vaginismo e vestibolite vulvare refrattari alle terapie convenzionali** (6, 10).

## Conclusioni

La **candidiasi vulvovaginale recidivante** costituisce un'infezione frustrante e invalidante per la donna e per l'intimità di coppia, e una sfida terapeutica per il ginecologo. **Terapie farmacologiche e riabilitative del pavimento pelvico** ben effettuate consentono di ridurre in modo efficace e sostenuto le recidive.

Tuttavia, dato che la **tendenza alle recidive di candidiasi**, anche dopo 6 mesi di terapia farmacologica, può raggiungere il **50% delle donne trattate** (22), **per ottimizzare il risultato è necessario raccomandare alla donna la modificazione degli stili di vita che costituiscono fattori predisponenti, precipitanti o di mantenimento dell'infezione da Candida e/o delle sue recidive.**

Nuove possibilità terapeutiche, per ora allo studio, verranno poi offerte dall'autovaccinazione con la Candida, dal trattamento con anticorpi verso gli antigeni della Candida e da altre terapie immunologiche (17, 30).

## Riferimenti bibliografici

1. 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
2. Graziottin A, Murina F (2010) La sfida terapeutica delle candidosi vulvovaginali ricorrenti. Minerva Ginecol 62(6)1-12, Suppl 1
3. Graziottin A, Murina F (2011) Vulvodinia. Strategie di diagnosi e cura. Springer Verlag, Milano
4. Ryan KR, Hong M, Arkwright PD, Gennery AR, Costigan C, Dominguez M, Denning D, McConnell V, Cant AJ, Abinun M, Spickett GP, Lalic 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
5. Graziottin A (2005) Il dolore segreto. Mondadori, Milano
6. Bertolasi L, Frasson E, Cappelletti JY, Vicentini S, Bordignon M, Graziottin A (2009) Botulinum neurotoxin type A injections for vaginismus secondary to vulvar vestibulitis syndrome. Obstet Gynecol 114(5):1008-1016.
7. 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
8. Vermitsky JP, Self MJ, Chadwick, SG (2008) Survey of Vaginal-flora Candida species isolated from women of different age groups by use of species-specific PCR detection. J Clin Microbiol 46(4):1501-1503
9. Goswami D, Goswami R, Banerjee U. Dadhwal V, Migliani 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 Infect 52:111-117
10. Ferreira JR, Souza RP (2012) Botulinum toxin for vaginismus treatment. Pharmacology 89(5-6)256-259
11. Guaschino S, Benvenuti C, Sophy study Group (2008) 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
12. Guaschino S, Benvenuti C, Sophy study Group (2008) Sophy project: an observational study of vaginal pH and lifestyle in women of different ages and in different physiopathological conditions Part I. *Minerva Ginecol* 60:105-114
  13. Guaschino S, Benvenuti C, Sophy study Group (2008) Sophy project: an observational study of vaginal pH and lifestyle in women of different ages and in different physiopathological conditions Part II. *Minerva Ginecol* 60:353-362
  14. D'Antuono A, Baldi E, Bellavista S, Banzola N, Zauli S, Patrizi A (2012) Use of Dermasilk briefs in recurrent vulvovaginal candidosis: safety and effectiveness. *Mycoses* 55(3):e85-89
  15. 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
  16. 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
  17. Mendling W, Brasch J; German Society for Gynecology and Obstetrics; Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics; German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists; German Speaking Mycological Society (2012) Guideline vulvovaginal candidosis (2010) of the German Society for Gynecology and Obstetrics, the Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics, the German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists and the German Speaking Mycological Society. *Mycoses* 2012 Jul(55) Suppl 3:1-13
  18. Yamaguchi N, Sugita R, Miki N, Takemura N, Kawabata J, Watanabe J, Sonoyama K (2006) Gastrointestinal Candida colonisation promotes sensitisation against food antigens by affecting the mucosal barrier in mice. *Gut* 55(7):954-960
  19. Debarti R, Goswami R, Banerjee U, Goswami D, Mandal P, Sreenivas V, Kochupillai N (2007) Prevalence of *Candida glabrata* and its Response to Boric Acid Vaginal Suppositories in Comparison with oral Fluconazole in Patients with Diabetes and Vulvovaginal Candidiasis. *Diabetes Care* 30:312-317
  20. Cheng G, Yeater KM, Hoyer, LL (2006) Cellular and molecular biology of *Candida albicans* estrogen response. *Eukaryot Cell* 5(1):180-191
  21. Fischer G, Bradford J (2011) Vulvovaginal candidiasis in postmenopausal women: the role of hormone replacement therapy. *J Low Genit Tract Dis* 15(4):263-267
  22. 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
  23. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD; Infectious Diseases Society of America (2009) Clinical Practice guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 48:503-535
  24. Arukumar S, Symonds IM, Fowle A (2011) *Oxford Handbook of Obstetrics and Gynecology* Oxford University Press, pag 111
  25. Croxtall JD, Plosker GL (2009) Sertaconazole: a review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynaecology. *Drugs* 69(3):339-359
  26. Wang PH, Chao HT, Chen CI, Yuan CC (2006) Single-dose sertaconazole vaginal tablet treatment of vulvovaginal candidiasis. *J Chin Med Assoc* 69(6):259-263
  27. 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
  28. Dodds Ashley ES, Lewis R, Lewis JS, Martin C, Andes D (2006) Pharmacology of systemic antifungal agents. *Clinical Infectious Diseases* 43(5):28-39
  29. Graziottin A (2009) La vestibulite vulvare. [www.fondazionegraziottin.org](http://www.fondazionegraziottin.org)
  30. Cassone A, De Bernardis F, Santoni G (2007) Anticandidal immunity and vaginitis: a novel opportunities for immune intervention. *Infect Immun* 75(10):4675-4686

## Riferimenti web

[www.theramex.it](http://www.theramex.it)  
[www.alessandragraziottin.it](http://www.alessandragraziottin.it)  
[www.fondazionegraziottin.org](http://www.fondazionegraziottin.org)  
[www.vulvodinia.org](http://www.vulvodinia.org)