

Cistiti e vaginiti recidivanti: il binomio diabolico

Dalla fisiopatologia a strategie terapeutiche integrate

A. Graziottin*, P. P. Zanella**

* Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H. San Raffaele Resnati, Milano
Presidente, Fondazione Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus

** Biologo, Dottore di Ricerca in Microbiologia e Virologia

Introduzione

Vaginiti e cistiti recidivanti costituiscono un problema di salute pesante per la donna e la coppia. Costituiscono rispettivamente fino al 30% della richiesta di consultazione ginecologica e di urologia femminile (Graziottin 2014). Sono fonte di grande frustrazione per la donna che, non trovando risposte cliniche efficaci, si orienta per l'autoterapia. Il 25% della spesa terapeutica in ginecologia è investito in lavande vaginali e farmaci da banco proprio per la cura dell'igiene intima e delle vaginiti. La recidività causa frustrazione anche per il medico, la cui competenza terapeutica sembra essere tenuta in scacco da patologie a torto considerate banali. I sintomi principe della cistite sono riassunti nel **Box 1**.

La recidività di vaginiti e cistiti è causa non solo di esacerbazione dei sintomi specifici, ma anche di crescenti e costose comorbidità (Graziottin et al 2013) (**Box 2**). Costose in modo quantizzabile per la donna e la sanità pubblica, in termini di spese sanitarie, consulenze mediche, esami e farmaci nonché perdite di giornate lavorative e di produttività. Costose anche in dimensioni meno traducibili in denaro, ma non per questo meno pesanti e significative, in termini di danno alla salute e alla vita personale e di coppia.

L'escalation di aggressività sul fronte degli antibiotici è fallimentare, con dati inquietanti sul vertiginoso crescere delle resistenze batteriche in urologia e ginecologia. E' quindi necessario un approccio innovativo e, tra le opzioni perseguibili, una delle più promettenti riguarda **lo studio dei biofilm in ginecologia e urologia, la cui conoscenza va integrata con una visione diagnostica e terapeutica multidisciplinare**. Studi preliminari suggeriscono infatti che conoscenza e intervento sui biofilm possano essere una via più valida ed efficace, rispetto all'antibiotico terapia, dimostratasi perdente nel lungo termine (Kamenski et al 2012).

In questo articolo verrà dato maggior spazio alla diagnosi e alla terapia delle cistiti, patologia di frequente riscontro nella pratica ginecologica ma con la quale esiste una minore familiarità fisiopatologica, per poter poi disegnare una strategia terapeutica innovativa per la comorbidità tra vaginiti e cistiti recidivanti.

I biofilm in ginecologia e urologia

I biofilm rappresentano comunità strutturate di cellule batteriche spesso di specie diverse, anche di natura fungina, racchiuse in una matrice polimerica autoprodotta ed adesa ad una superficie inerte o vivente (Aparna e Braz 2008). Nell'ambiente vaginale, in condizioni fisiologiche e in età fertile, il 90% della flora microbica abitualmente presente in simbiosi mutualistica con l'ospite è rappresentato da lattobacilli che possono organizzarsi in biofilm fisiologici e rappresentare l'aspetto caratterizzante sano dell'ecosistema vaginale, mentre il restante 10% è costituito da batteri saprofiti (Atassi e Servin 2010).

Nello squilibrio di questa flora microbica residente si collocano le **infezioni ricorrenti uro-ginecologiche** che costituiscono un serio problema medico in quanto, attualmente, non esistono terapie efficaci. La dimostrazione che tutte le **infezioni uro-ginecologiche** sono **sostenute da biofilm patogeni** spiegherebbe l'assente o incompleta risposta ai farmaci e l'alta presenza di forme morbose recidivanti uro-ginecologiche antibiotico resistenti, insensibili agli effettori della risposta immune e tendenti alla cronicizzazione (Swidsinski et al 2013).

I biofilm patogeni presentano due localizzazioni principali: extracellulare e intracellulare

• Biofilm extracellulari

In prossimità del vestibolo vaginale, e lungo tutta la parete vaginale, si possono instaurare soprattutto **biofilm extracellulari**, cioè posti alla superficie delle cellule che rivestono la parete della vagina e aggettano quindi verso la cavità. Lo stesso avviene per i biofilm che rivestono la cute vulvare, i quali aderiscono da un lato ai cheratinociti cutanei e si sviluppano poi verso l'esterno. La **struttura dei biofilm extracellulari** è costituita da una **matrice esopolisaccaridica** nella quale sono scavati minuscoli canali d'acqua che si anastomizzano fra loro, formando una sorta di sistema circolatorio primitivo.

Essi possono organizzarsi sulla **superficie di differenti mucose o di supporti inerti, quali i dispositivi medici** (Aparna e Braz 2008). In **ginecologia**, sono di particolare interesse i biofilm che compaiono sulla superficie di dispositivi medici, quali **anelli contraccettivi vaginali, pessari, dispositivi intrauterini, impianti sottocutanei, cateteri**. I biofilm, sia a sviluppo sopramucoso, sia su supporto inerte, stanno assumendo un'importanza rilevante in molte infezioni croniche e da impianti biomedici, a carattere recidivante. Infatti, l'involucro polisaccaridico, secreto dai microrganismi patogeni, agisce come un sistema di protezione (simile ai reticolati per le trincee di guerra) che si oppone alla penetrazione dei farmaci e agli effettori della risposta immunitaria.

Nella parte più **profonda del biofilm** è inoltre presente una sottopopo-

lazione (0,1-1%) di **cellule batteriche quiescenti** denominate **persist cells**, completamente resistenti agli antibiotici e alle difese immunitarie, generatesi per carenza di ossigeno e di nutrienti nelle zone più lontane dalla superficie del biofilm (Wood et al 2013) e pronte a ripristinare la carica batterica preesistente una volta completata la terapia antibiotica e/o quando vi sia una riduzione della competenza immunitaria del soggetto.

A differenza delle cellule batteriche resistenti che crescono e si moltiplicano in presenza di antibiotici, le **persist cells non crescono in presenza di antibiotici** (Wood et al 2013). La resistenza agli antibiotici delle persist cells non è genotipica, cioè portata da plasmidi, troposomi o legata ad eventi mutazionali, ma è dovuta alla strategia di queste **cellule dormienti differenziate in uno stato fenotipico protetto**. La presenza di persist cells nei biofilm batterici e fungini ci spiega la difficoltà nel trattamento delle infezioni correlate alla presenza di biofilm.

Le **persist cells** presenti nel **biofilm**:

- assumono uno stato di **bassa attività metabolica**;
- mostrano **un'aumentata resistenza alle difese immunitarie** dell'ospite e spesso anche alla **terapia antibiotica**, sia perché meccanicamente più protette, e quindi meno raggiungibili dagli stessi, sia perché la limitatissima attività metabolica, simile a una sorta di quiescenza, relativa e reversibile, le rende meno vulnerabili anche ai principi attivi che le riuscissero a raggiungere (Swidsinski et al 2008).

Singoli batteri e aggregati microbici che si **distaccano** in modo continuo da un **biofilm maturo**, sia esso monospecie o multispecie, fungono da **inoculo persistente** promuovendo nell'organismo **nuovi siti di colonizzazione** e dando luogo alle cosiddette **infezioni polimicrobiche, antibiotico-resistenti a crescita sessile, tendenti alla cronicizzazione**, che spiegano poi recidività e comorbidità, per esempio tra cistiti recidivanti e vestibolite vulvare con vestibolodinia provocata (Salonia et al 2013).

• **Biofilm intracellulari**

I **biofilm patogeni** tipici della **vescica**, invece, sono spesso caratterizzati da un ceppo di Escherichia coli uro patogeno (Uro Pathogenic Escherichia coli, UPEC), responsabile del 75-85% delle cistiti recidivanti e della formazione del **biofilm intracellulare**.

In particolare, i ceppi di Escherichia coli che possiedono l'**antigene K** si tolgono il capsido ed entrano nelle cellule dell'urotelio, dove formano le cosiddette "**comunità batteriche intracellulari**" (Intracellular Bacterial Communities, IBCs) (Goller e Seed 2010). I batteri intracellulari si organizzano in **biofilm racchiusi in una ricca matrice polisaccaridica**, circondata da un guscio protettivo di **uroplachina** in prossimità della superficie, dove creano **rigonfiamenti simili a bacelli**.

I biofilm intracellulari costituiscono ancora una volta una riserva di germi

poco attaccabile dagli antibiotici e dalle difese immunitarie. Essi provocano **infiammazione cronica della parete vescicale** fino a causare una **“sindrome della vescica dolorosa”** che può evolvere fino alla **“cistite interstiziale”** (Hannan et al 2010).

Il periodo di tempo che intercorre dalla colonizzazione da parte di cellule batteriche di E. coli UPEC dell'urotelio vescicale, con **infiammazione cronica** e sintomi oggi riassunti sotto la diagnosi di **“sindrome della vescica dolorosa”**, fino alla cistite interstiziale conclamata può richiedere fino a 5-7 anni.

La caratteristica fisiopatologica dominante del processo di distruzione dell'epitelio nobile della parete vescicale è una persistente infiammazione negletta nelle sue caratteristiche fisiopatologiche principali.

I fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento della recidività nelle UTI (Urinary Tract Infections, Infezioni del Tratto Urinario) sono riassunti nel **Box 3**.

Tali fattori devono essere modificati se si vuole superare il minimalismo terapeutico dell'antibiotico terapia ripetuta e agire invece in senso fisiopatologicamente mirato.

Diagnosi di cistiti ricorrenti e comorbidità associate

La diagnosi è fondamentalmente clinica, ed è basata sulla raccolta di sintomi ed osservazione di **segni**. La diagnosi è suggestiva di cistite in presenza di:

- **sensazione di peso sovrapubico ed emissione di urine torbide**; in tal caso le probabilità di avere una infezione urinaria sono comprese tra il 50% e l'80%;
- **bruciore alla minzione con aumento della frequenza minzionale**; le probabilità di cistite salgono al 90 % nel caso in cui questi sintomi e segni siano contemporaneamente presenti. La **diagnosi** è dunque anzitutto **anamnestica, basata sui sintomi tipici di cistite**. E' importante chiedere attivamente se esistano **comorbidità con**:
 - **sintomi e disturbi gastrointestinali** (stipsi ostruttiva, diarrea, sindrome dell'intestino irritabile, intolleranze alimentari, celiachia), da indagare in collaborazione con il gastroenterologo;
 - **dolore ai rapporti**, specie all'inizio della penetrazione (dispareunia introitale) e **secchezza vaginale**. In caso affermativo, chiedere se il dolore sia stato presente fin dall'inizio della vita sessuale, se sia associato a paura/fobia della penetrazione e se la cistite compaia entro 24-72 ore dal rapporto;
 - **vestibolodinia e/o vulvodinia** (Salonia et al 2013);
 - **endometriosi**: gli Autori anglosassoni definiscono cistite ed endometriosi **“evil twins”** (gemelli diabolici), per la grave comorbidità che comportano per la donna (Tirlapur et al 2013);

- **depressione:** per il dolore ma anche per l'aumento delle molecole infiammatorie (neuroinfiammazione) che letteralmente "deprimono" l'attività del sistema nervoso centrale (Graziottin et al 2013);
- **diabete, specie insulindipendente:** attenzione anche alla familiarità per diabete (Graziottin 2014);
- **cefalea:** specchio (anche) di uno stato infiammatorio sistemico con possibile trigger intestinale;
- **fibromialgia,** che può essere associata a mialgia del muscolo elevatore.

L'**esame obiettivo** deve valutare lo stato di trofismo della cute e delle mucose vulvari, vestibolari e vaginali, includendo la valutazione del pH vaginale (con semplice stick ambulatoriale). Deve ricercare la **possibile presenza, in comorbidità, di:**

- **vestibolite vulvare e/o vulvodinia,** evidenziata dall'eritema vestibolare e dalla dolorabilità elettiva all'introito, specie alle ore 5 e alle ore 7, guardando l'entrata vaginale come il quadrante di un orologio;
- **ipertono del muscolo elevatore con eventuale mialgia** (Graziottin e Murina 2011). Va indagato se esista anche una "inversione del comando" muscolare: alla richiesta di spingere, la donna contrae. Questo dato, per inciso, indica la necessità di effettuare terapia riabilitativa con biofeedback elettromiografico per acquisire un corretto comando motorio;
- **dolorabilità dell'area uretrale, trigonale e/o sovrappubica,** suggestivi di un quadro infiammatorio uretro-vescicale;
- **dolorabilità alla messa in tensione dei ligamenti utero-sacrali,** suggestiva di endometriosi.

Esami diagnostici

In caso di cistiti ricorrenti in paziente con anamnesi personale o familiare positiva per diabete è indicato effettuare glicemia, HB glicata e glicosuria.

Per quanto riguarda l'uso degli stick urinari nell'identificare le infezioni urinarie, in Letteratura si ritrovano dati contrastanti. La positività dello stick per nitriti o esterasi leucocitaria urinaria, a causa dell'elevato rischio di falsi positivi (da 14% a 31%), necessita sempre di essere confermato da un'urinocoltura. La contemporanea negatività dei due indicatori può essere sufficiente a escludere la presenza di un'infezione. Un test negativo sia per esterasi che nitriti urinari fa scendere la probabilità al 5% (St John et al 2006). Per altri Autori, invece, il valore predittivo negativo è troppo basso (77-83%) per essere considerato sufficiente a escludere una infezione urinaria (Ohly e Teece 2006).

Per quanto riguarda l'esecuzione dell'**urinocoltura**, in Letteratura si trovano raccomandazioni assai contrastanti. Due linee guida, pubblicate entrambe nel 2010, danno indicazioni diametralmente opposte. Per la Regione Emilia Romagna, in presenza di due o più dei sintomi tipici delle cistiti (aumento della frequenza minzionale, urgenza minzionale, bruciore alla minzione), in assenza di perdite e prurito vaginale, è indicato il trattamen-

to antibiotico empirico senza preventivo ricorso all'urinocoltura (Regione Emilia Romagna 2010).

Diverse le indicazioni delle linee guida canadesi e di altri Autori che raccomandano, invece, di eseguire un esame delle urine con urinocoltura per stabilire una corretta diagnosi ed un trattamento mirato (Canadian Task Force 2010).

In sintesi, soprattutto in caso di recidive, l'esame colturale delle urine può confermare la presenza dell'infezione batterica e/o micotica, caratterizzare il germe causale e la sensibilità all'antibiotico o all'antimicotico (antimicrogramma, da richiedere in caso di cistiti recidivanti da Candida).

Un **tampone uretrale con antibiogramma** può ulteriormente definire l'etiologia.

In caso di cistiti ricorrenti, la **cistoscopia** può aggiungere ulteriori elementi fisiopatologici, specialmente nell'ipotesi di sindrome della vescica dolorosa.

In casi selezionati, la positività al test con KOH può contribuire alla diagnosi di **cistite interstiziale**, che va confermata istologicamente.

Razionale per un diverso intervento preventivo e terapeutico

La progressione verso la cronicizzazione è più rapida e gli episodi di cistite più ravvicinati se il biofilm vescicale o vaginale non viene trattato. Oggi è evidente che la migliore terapia antibiotica a nostra disposizione è solamente in grado di risolvere un episodio acuto di cistite, mentre è completamente inefficace nella prevenzione delle infezioni uro-ginecologiche recidivanti. Per questi motivi l'attenzione dei clinici e dei microbiologi si è rivolta alla ricerca di alternative alla terapia antibiotica, che spesso nelle cistiti e nelle vaginiti recidivanti non solo risulta inefficace, ma può stimolare la cosiddetta "SOS response" e la formazione di persister cells, creando anche ceppi batterici antibiotico-resistenti, nonché elevata disbiosi intestinale e vaginale. Le strategie preventive e terapeutiche più attuali non sono in grado di evitare la formazione del biofilm e neppure sono disponibili sostanze che possano interferire sul "quorum sensing", segnale che dà il via alla formazione del biofilm stesso.

Le alternative agli antibiotici

Numerose evidenze in letteratura sottolineano l'importanza e l'utilità di sostanze alternative ai comuni antibiotici per la prevenzione e il trattamento delle infezioni a carico dell'apparato urogenitale, come ad esempio: le sostanze antiadesive come il D-mannosio, i lattobacilli, l'N-Acetilcisteina, la lattoferrina, la Morinda citrifolia, il mirtillo rosso o cranberry.

- Il **D-mannosio** è uno zucchero inerte (che non viene metabolizzato dal

nostro organismo e viene eliminato in quanto tale), estratto dalla betulla. L'utilizzo del **D-mannosio** rappresenta sempre di più una strategia vincente in interventi sia di profilassi, sia di cura delle infezioni delle vie urinarie (UTI) causate da *E. coli*. Questo è stato dimostrato da una crescente mole di studi scientifici (Porru et al 2014; Michaels et al 1983; Kranj ec et 2013), che evidenziano dati molto favorevoli. L'elevata affinità del D-mannosio per le lectine di *Escherichia coli*, e di molti altri batteri flagellati, impedisce l'impianto del microrganismo all'epitelio vescicale e vaginale, prima tappa di cistiti interstiziali e di vaginiti aerobiche con formazione di biofilm, e facilita il distacco meccanico facilitandone l'eliminazione con il flusso urinario. Il D-mannosio favorisce anche la ristrutturazione delle mucose danneggiate, specialmente di quella vaginale, garantendo così una maggiore protezione da successivi insulti batterici. Tuttavia, la comprovata efficacia del D-mannosio nei confronti delle forme batteriche planctoniche potrebbe contrapporsi alla sua parziale inefficacia quando i batteri si trovano strutturati in biofilm.

- **N-acetilcisteina (NAC)**. Si tratta di un derivato N-acetilato dell'aminoacido cisteina, che da decenni viene utilizzato per la sua attività mucolitica in otorinolaringoiatria e pneumologia. Il NAC potrebbe risultare di notevole efficacia nello sciogliere i biofilm batterici, in quanto ha dimostrato un'elevata attività nell'inibire l'adesione batterica, specialmente di *Staphylococcus aureus* ed *Escherichia coli* e nel dissolvere la matrice del biofilm maturo (Naves et al 2010). L'elevata attività antiossidante del NAC, la sua capacità di inibire la formazione di biofilm e di disgregare la membrana polimerica di biofilm batterici e fungini maturi, rendono i patogeni sensibili ai farmaci e agli effettori della risposta immune.

- I **probiotici**, specie se veicolati con una opportuna tecnica tale da renderli compatibili con l'ecosistema vaginale residente, e con le caratteristiche chimico fisiche e microbiologiche dell'ambiente vaginale, possono determinare un valido sistema di difesa e di protezione della mucosa vaginale dall'aggressione dei microrganismi potenzialmente patogeni. Essi agiscono potenziando localmente il sistema immunitario, stimolando il reclutamento di linfociti T helper e di monociti, ed esercitano un effetto protettivo a difesa della mucosa vaginale dall'aggressione di numerosi patogeni sia mediante la produzione di biosurfattanti, sia formando un biofilm fisiologico che la riveste (Reid et al 2003).

- **Lattoferrina**: è una glicoproteina che, in combinazione con lo ione ferrico, possiede interessanti proprietà nel modulare e nell'interferire con i meccanismi di adesione batterici. E' stato dimostrato che la lattoferrina stimola il sistema immunitario adattativo, possiede attività batteriostatica, battericida, antivirale, antifungina, antinfiammatoria, e inibisce l'adesione e l'internalizzazione batterica e la formazione di biofilm patogeni (Ammons e Copié 2013).

- **Morinda citrifolia** (Noni). Il crescente interesse verso i rimedi fitoterapici, in particolare nei confronti del succo del frutto della *Morinda citrifolia*,

ha permesso di dimostrare una vasta gamma di effetti potenzialmente terapeutici attribuibili all'estratto secco del frutto: attività antibatterica, antivirale, antitumorale, analgesica, ipotensiva, antinfiammatoria, immunomodulatoria e antiossidante, che potrebbero rivelarsi un ottimo aiuto per la donna suscettibile ad infezioni ricorrenti alle vie urinarie.

Per decenni, si è ritenuto che anche l'assunzione di succo di mirtillo rosso (cranberry) potesse essere utilizzato come valido rimedio per le infezioni batteriche del tratto urinario, grazie alla sua acidità e alla presenza di proantocianidine come sostanze naturali antiadesive. Tuttavia le evidenze non sono univoche. I miglioramenti riportati da alcune pazienti non sono evidenziati poi da studi clinici controllati. E' possibile che esistano sottogruppi di donne che ne possono specificamente beneficiare, ma mancano al momento criteri diagnostici per comprendere quali donne possano trarre vantaggio terapeutico e perché. Attualmente si è anzi compreso che il bisogno di combattere batteri acidofili come *Escherichia coli* consiglierebbe invece l'alcalinizzazione dell'ambiente, anziché la sua acidificazione. Inoltre, in presenza di una vescica infiammata, l'acidificazione potrebbe causare dolori maggiori rispetto a un pH neutro o alcalino, rischiando di contribuire alla cronicizzazione del dolore. Infine, è importante sottolineare come l'attuale utilizzo di tale derivato vegetale in caso di infezioni urinarie non sia stato ancora validato. Una recente review ha concluso che non ci sono differenze significative tra l'utilizzo del cranberry e il placebo, che ne è addirittura sconsigliato l'utilizzo per lunghi periodi oppure in gravidanza, e che per la prevenzione delle UTI ricorrenti, il D-mannosio debba essere preferito rispetto ai prodotti a base di succo di mirtillo (Jepson et al 2012).

Necessità di una "visione terapeutica" in caso di vaginiti e cistiti recidivanti

Superare lo scacco della recidività richiede una visione fisiopatologica che superi i confini specialistici, in un'ottica di piena collaborazione tra discipline diverse ma interagenti, quali la ginecologia, l'urologia, la gastroenterologia, la fisiatria/fisioterapia, solo per menzionarne alcune delle più vicine.

Il medico capace di "visione terapeutica" cercherà di:

- **riconoscere, diagnosticare e modificare/curare i fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento**, in collaborazione con gli altri specialisti, quando indicato: per esempio, con il gastroenterologo in caso di sindrome dell'intestino irritabile e/o stipsi ostruttiva; con l'urologo, in caso di sindrome della vescica dolorosa associata a cistiti recidivanti; con il fisioterapista, in caso di ipertono del muscolo elevatore dell'ano e/o inversione del comando perineale; con il neurologo esperto di botulino in caso di ipertono miogeno del muscolo elevatore evidenziato mediante elettromiografia;
- **ridurre l'aggressività della Candida a livello intestinale e vaginale**, con terapia farmacologica profilattica mirata, come da indicazioni della letteratura (Graziottin 2014; Graziottin e Murina 2011);
- **modificare l'iperattività dei mastociti**, che sottende lo stato infiammato-

rio cronico, anche mediante principi attivi quali la palmitoiletanolamide per somministrazione sublinguale, così da ridurre sia l'infiammazione periferica, sia la neuroinfiammazione ad essa associata (Graziottin et al 2013; Graziottin et al 2014);

- **utilizzare il D-mannosio** per os, così da ridurre la capacità di E. coli di aggredire l'urotelio con un principio attivo di accertata innocuità e documentata efficacia;
- **utilizzare probiotici vaginali**, preferendo i ceppi che offrano la massima capacità di "riabitare" l'ecosistema vaginale in modo persistente;
- considerare, quando indicato, lavande vaginali che consentano di "**sciogliere**" i **biofilm patogeni grazie al NAC**, di ridurre l'aggressività di E. coli grazie al D-mannosio e alla lattoferrina, di potenziare le difese immunitarie locali grazie alla Morinda citrifolia;
- **raccomandare stili di vita adeguati**, con particolare attenzione a mantenere un'alimentazione ricca di verdura, cereali, legumi, frutta secca con guscio, e povera di lieviti e zuccheri (glucosio) che potenziano la vulnerabilità alla Candida e ad E. coli, massimamente in soggetti diabetici o con familiarità diabetica;
- **raccomandare astensione dalla penetrazione vaginale**, finché il quadro vaginale e vescicale non sia significativamente migliorato, in parallelo ottimizzando il tono del muscolo elevatore con adeguata fisioterapia.

Conclusioni

Il medico capace di visione integrata può aiutare la donna a superare in modo efficace e definitivo anche il "binomio diabolico" delle vaginiti e cistiti recidivanti. Deve tuttavia superare il minimalismo terapeutico della prescrizione antibiotica ripetuta e/o prolungata, per integrare nel proprio stile diagnostico e terapeutico una visione clinica capace di profondità di lettura fisiopatologica, di integrazione efficace con i colleghi di altre specialità, e di condividere con la donna e con la coppia una visione del percorso terapeutico capace di motivarli ad una rigorosa aderenza al progetto di salute disegnato insieme.

Box 1. Clinica delle cistiti

Definizione: "cistite" indica la presenza di **infezione e/o infiammazione della vescica e dell'uretra**, accompagnata da sintomi urinari:

- l'**infezione** è accertata quando la presenza di batteri in numero significativo (convenzionalmente superiore a 100.000 unità di batteri formanti colonia) è dimostrata mediante esame delle urine con urinocoltura;
- l'**infiammazione** può essere presente anche senza batteri in numero significativo: può avere origine meccanica (da trauma coitale), fisica (da freddo), da raggi (post radioterapia), chimica (post chemioterapia).

I **sintomi** classici di cistite includono:

- **aumento della frequenza delle minzioni:** più di 7 minzioni al dì, ossia nelle ore diurne (pollachiuria);
- **dolore e senso di peso sovrappubico;**
- **bruciore alla minzione**, che peraltro presenta grande variabilità sia da soggetto a soggetto, sia da un episodio cistitico all'altro.

Box 1. Clinica delle cistiti

I segni più frequenti sono:

- **urine torbide: a volte maleodoranti, a volte con sangue** (ematuria, o “cistite emorragica”).

La frequente recidiva di cistiti può contribuire – in soggetti probabilmente geneticamente predisposti – a **uno stato infiammatorio cronico della parete vescicale**, che contribuisce alla **sindrome della vescica dolorosa** (sintomi principe: dolore al **riempimento** vescicale). La persistenza dello stato infiammatorio, con lesioni progressive e irreversibili della parete vescicale in cui il **parenchima del muscolo detrusore e dell'urotelio viene gradualmente sostituito da collagene cicatriziale**, porta a una riduzione della capacità vescicale con parallelo aumento della frequenza (fino a 20 minzioni al dì e più), accompagnate da **urgenza minzionale, bruciore e dolore minzionale e vescicale persistente**, fino al quadro finale e irreversibile della **cistite interstiziale**, in cui il parenchima nobile della parete vescicale è progressivamente sostituito da tessuto cicatriziale connettivale.

Box 2. Cistiti ricorrenti, vestibolodinia provocata, dispareunia: l'evidenza sul peso delle comorbidità

- La vestibolodinia provocata (VP) acquisita, associata a dispareunia introitale, è presente nel 60% delle donne con cistiti ricorrenti/UTIs.
- Le donne con VP/dispareunia hanno:
 - una più alta prevalenza di cistiti/ UTIs (OR 4,54; P=0,03);
 - cistiti/UTIs più frequentemente causate da Escherichia Coli UPEC rispetto a quelle senza VP/dispareunia;
 - manifestato sei o più episodi di cistiti/UTIs nei precedenti 12 mesi (OR: 2.8; P=0.01);
 - subito tre o più cicli di antibiotici nello stesso periodo di osservazione (OR: 2.1; P=0.04);
 - ottenuto punteggi più bassi nel Female Sexual Function Index (OR 3.1, con P≤0.01 in tutti i domini), indice di una peggiore funzione sessuale rispetto alle donne che non hanno VP/dispareunia (Salonia et al 2013).

Punto chiave: Le terapie antibiotiche per UTIs sono emerse come fattore predittivo indipendente di VP/dispareunia poiché selezionano Candida molto aggressive ed elevate risposte immunoallergiche agli antigeni di Candida.

Box 3. Fattori etiologici delle vulvovaginiti recidivanti da Candida

a. Fattori predisponenti

- **infettivi**
 - copresenza di Escherichia coli uropatogeno (UPEC) in vagina e vescica: tutte le donne affette da cistiti e vaginiti recidivanti hanno una colonizzazione vaginale da UPEC presente anche durante periodi asintomatici
 - lo studio della composizione degli ecosistemi mostra un rapporto invertito tra numero di coliformi e di lattobacilli
 - la presenza di una vaginite aerobica, o almeno la presenza di un biofilm polimicrobico vaginale comprendente Escherichia coli, è stata sempre rilevata nei giorni precedenti un episodio di cistite. Il biofilm da Escherichia coli, presente contemporaneamente a livello vescicale e vaginale, con persistenter cells, rende tali infezioni croniche e ricorrenti

- **anatomici**, come la brevità dell'uretra femminile che facilita la risalita di germi, rispetto all'uretra maschile
- **muscolari**, come l'iperattività del muscolo elevatore dell'ano
- **ormonali**, come l'ipoestrogenismo
- **dismetabolici**, come il diabete
- **sessuali** come lo scarso desiderio o l'inadeguata lubrificazione con secchezza vaginale
- **gastrointestinali**, legati alla sindrome del colon irritabile, all'infiammazione della parete intestinale che contribuisce alla "leaky gut syndrome" e a stipsi ostruttiva

b. Fattori precipitanti

- il **rapporto sessuale**, specie se in presenza di pregresse vaginiti e cistiti, nonché di ipertono del muscolo elevatore e di vestibolodinia provocata (9) rappresenta il fattore precipitante più frequente. In effetti, il 60% delle cistiti recidivanti è post-coitale. Compare 24-72 ore dopo un rapporto sessuale, e la causa spesso è biomeccanica, dovuta al trauma che la penetrazione determina sull'uretra e sul trigono quando il muscolo contratto spinge il membro maschile contro l'uretra e contro l'osso pubico soprastante. L'uretra, non più protetta dall'abituale manicotto vascolare, decongesto a causa del dolore che inibisce l'eccitazione e la protettiva congestione vascolare periuretrale, viene compressa ripetutamente contro l'osso. Il trauma biomeccanico causa allora infiammazione tessutale e attiva le Intracellular Bacterial Communities (IBCs) di UPEC
- l'**esposizione al freddo** può scatenare la cistite "a frigore", se in presenza di IBCs

c. Fattori di mantenimento

Sono molteplici e tra i principali sono annoverati:

- l'**inadeguata attenzione ai fattori predisponenti e precipitanti**
- l'**inadeguata lettura fisiopatologica delle cause della recidività e delle comorbidità associate**
- il **minimalismo terapeutico**, che si limita anche nelle linee guida internazionali a un'escalation di aggressività antibiotica, sia per tipo di molecole che per durata dei trattamenti
- la **mancata compliance** della donna alla terapia

Bibliografia

Ammons MC, Copié V. Mini-review: Lactoferrin: a bioinspired, anti-biofilm therapeutic. *Biofou* 2013; 29(4):443-55.

Aparna MS, Braz YS. Biofilm: microbes and disease. *J Infect Dis* 2008; (6):526-30.

Atassi F, Servin AL. Individual and co-operative roles of lactic acid and hydrogen peroxide in the killing activity of enteric strain *Lactobacillus Johnsonii* NCC933 and vaginal strain *Lactobacillus gasseri* KS120.1 against enteric, uropathogenic and vaginosis-associated pathogens *FEMS Microbiol Lett* 2010; 304(1): 29-38.

Canadian Task Force on Preventive Health Care (Epp A, Larochelle A, Lovatsis D, Walter JE, Easton W, Farrell SA, et al) Recurrent urinary tract infection *J Obstet Gynaecol Can.* 2010 Nov;32(11):1082-101.

Goller CC, Seed PC. Revisiting the *Escherichia Coli* polysaccharide capsule as a virulence factor during urinary tract infection: contribution to intracellular biofilm development. *Virulence* 2010; 1(4):333-7.

Graziottin A, Murina F. Vulvodinia. Strategie di diagnosi e cura. Springer Verlag Ed., Milano 2011.

- Graziottin A, Fusco M, Skaper S. Inflammation and chronic pelvic pain: a biological trigger for depression in women? *J. Depression and Anxiety* 2013; 3:142.
- Graziottin A. Recurrent Recurrent cystitis after intercourse: why the gynaecologist has a say. In: Studd J, Seang L.T, Chervenak F.A. (Eds), *Current Progress in Obstetrics and Gynaecology*, Vol. 2, Suketu P. Kothari - TreeLife Media, Mumbai, India, 2014, p. 319-336
- Graziottin A, Skaper S, Fusco M. Mast cells in chronic inflammation, pelvic pain and depression in women. *Gynecol Endocrinol*. 2014 May 8. [Epub ahead of print]
- Hannan TJ, Mysorekar IU, Hung CS, Isaacson-Schmid ML, Hultgren SJ. Early severe inflammatory responses to Uropathogenic E.Coli predispose to chronic and recurrent urinary tract infection. 2010. *PLoS Pathog* 6(8) doi: 10.1371/journal.ppat.1001042
- Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (10): CD001321.
- Kamenski G, Wagner G, Zehetmayer S, Fink W, Spiegel W, Hoffmann K. Antibacterial resistances in uncomplicated urinary tract infections in women: ECO•SENS II data from primary health care in Austria. *BMC Infect Dis* 2012; (18) 12:222.
- Kranjcec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol* 2013; 32(1):79-84.
- Michaels EK, Chmiel JS, Plotkin BJ, Schaeffer AJ. Effect of D-mannose and D-glucose on *Escherichia coli* bacteriuria in rats. *Urol Res* 1983; 11: 97–102.
- Naves P, del Prado G, Huelves L, Rodríguez-Cerrato V, Ruiz V, Ponte MC, Soriano F. Effects of human serum albumin, ibuprofen and N-acetyl-L-cysteine against biofilm formation by pathogenic *Escherichia coli* strains. *J Hosp Infect* 2010; 76(2):165-70.
- Ohly N, Teece S. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Accuracy of negative dipstick urine analysis in ruling out urinary tract infection in adults. *Am J Clin Pathol*. 2006 Sep;126(3):428-36.
- Porru D, Parmigiani A, Tinelli C, Barletta D, Choussos D, Di Franco C, Bobbi V, Bassi S, Miller O, Gardella B, Nappi RE, Spinillo A and Rovereto B. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women: A pilot study. *J Clin Urol* 2014; 20 (10) 1–6.
- Regione Emilia Romagna, Servizio Sanitario Regionale, Agenzia sanitaria e sociale regionale ISSN 1591-223X0 Dossier 190-2010. Infezioni urinarie nell'adulto. Linea guida regionale 2010. Pag 28.
- Reid G, Jass J, Sebulsky MT, McCormick JK. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 658–72.
- Salonia A, Clementi MC, Graziottin A, Nappi RE, Castiglione F, Ferrari M, Capitanio U, Damiano R, Montorsi F. Secondary provoked vestibulodynia in sexually-active women with recurrent uncomplicated urinary tract infections. *J Sex Med* 2013; 10 (9): 2265-73.
- St John A, Boyd JC, Lowes AJ, Price CP. The use of urinary dipstick tests to exclude urinary tract infection: a systematic review of the literature. *ARC Am J Clin Pathol*. 2006;126(3):428-36.
- Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Dörffel Y, Scholze J, Lochs H, Verstraelen H. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(1):97.
- Swidsinski A, Verstraelen H, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Mendling W, Halwani Z. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One* 2013; 8(1):e53997.
- Tirlapur SA, Kuhrt K, Chaliha C, Ball E, Meads C, Khan KS. The 'evil twin syndrome' in chronic pelvic pain: a systematic review of prevalence studies of bladder pain syndrome and endometriosis. *Int J Surg*. 2013;11(3):233-7.
- Wood TK, Knabel SJ, Kwan BW. Bacterial persister cell formation and dormancy. *Appl Environ Microbiol*. 2013 Dec;79(23):7116-21.

Per saperne di più

www.alessandragraziottin.it
 www.fondazionegraziottin.org
 @ProfAGraziottin

*Alessandra Graziottin
e Claudio Crescini*

ATTI DEL CORSO ECM

DOLORE IN OSTETRICIA, SESSUALITÀ E DISFUNZIONI DEL PAVIMENTO PELVICO

**Il ruolo del ginecologo
nella prevenzione
e nella cura**

MILANO, 6 GIUGNO 2014



**Fondazione Alessandra Graziottin
per la cura del dolore nella donna Onlus**
www.fondazionegraziottin.org

PROGRAMMA

08.00 - 08.45	Registrazione dei partecipanti
08.45 - 09.00	Introduzione e obiettivi del corso <i>Alessandra Graziottin</i> <i>Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica,</i> <i>H. San Raffaele Resnati, Milano</i> <i>Claudio Crescini</i> <i>Direttore U.O. Ostetricia Ginecologia Ospedale</i> <i>di Treviglio (BG) - Direttore Dipartimento Materno Infantile Segretario</i> <i>Regionale AOGOI Lombardia</i>
09.00 - 09.30	Letture inaugurale Infiammazione e dolore in ostetricia. Implicazioni per la sessualità della donna e della coppia <i>Alessandra Graziottin (Milano)</i>
09.30 - 11.20	SIMPOSIO: SEMEIOTICA DEL DOLORE IN GINECOLOGIA-OSTETRICIA <i>Moderatori: Walter Costantini, Claudio Crescini</i>
09.30 - 09.50	Semeiotica ginecologica in pre-gravidanza: sintomi e segni critici <i>Alessandra Graziottin (Milano)</i>
09.50 - 10.10	Semeiotica del dolore in gravidanza <i>Valeria Dubini (Firenze)</i> <i>Direttore SC ASL 10 Firenze - Consigliere nazionale SIGO</i>
10.10 - 10.30	Strategie di protezione del pavimento pelvico in caso di parto operativo <i>Claudio Crescini (Treviglio)</i>
10.30 - 10.50	Premesse e percorsi per una cooperazione ottimale fra ginecologa/o ed ostetrica <i>Walter Costantini (Milano)</i> <i>Presidente del Corso di Laurea in Ostetricia, Università degli Studi di Milano</i>
10.50 - 11.20	Discussione
11.20 - 11.40	Coffee break
11.40 - 13.15	SIMPOSIO: BIOFILM E INFEZIONI UROGENITALI IN GRAVIDANZA E PUERPERIO <i>Moderatori: Alessandra Graziottin, Filippo Murina</i>
11.40 - 12.00	Vaginiti e cistiti recidivanti: il binomio diabolico <i>Alessandra Graziottin (Milano)</i>
12.00 - 12.20	Infezioni in gravidanza e rischio ostetrico: sintomi e segni da non perdere <i>Filippo Murina (Milano)</i> <i>Responsabile Servizio di Patologia Vulvare</i> <i>Ospedale V. Buzzi-ICP-Università di Milano</i>
12.20 - 12.40	Aborto naturale, interruzione volontaria di gravidanza, dolore fisico ed emotivo: prevenzione e cura <i>Valeria Dubini (Firenze)</i>
12.40 - 13.00	Ruolo dei probiotici per la salute dell'ecosistema vaginale in gravidanza e puerperio <i>Franco Vicariotto (Milano)</i> <i>Ospedale San Pio X, Milano</i>

13.00 - 13.15

Discussione

13.15 - 14.00

Pranzo

14.00 - 14.30

Lettura

Integratori in ostetricia: prima, durante e dopo la gravidanza

Alessandra Graziottin (Milano)

14.30 - 16.30

SIMPOSIO:

IL DOLORE ADDOMINALE E PELVICO NELLA DONNA

Moderatori: Franco Vicariotto, Giovanna Valentini

14.30 - 14.50

**Semeiotica del dolore vescicale:
sintomi, segni e comorbidità**

Andrea Salonia (Milano)

UO Urologia sede, IRCCS Ospedale San Raffaele

URI-Urological Research Institute,

Istituto Scientifico San Raffaele

14.50 - 15.10

**Semeiotica dell'ipertono e dell'ipotono del muscolo
elevator dell'ano: il ruolo della fisioterapista**

Arianna Bortolami (Padova)

Fisioterapista - Consulente in Sessuologia

15.10 - 15.30

Semeiotica del dolore in puerperio

Filippo Murina (Milano)

15.30 - 15.50

**Semeiotica e terapia del dolore in ostetricia:
il ruolo dell'anestesista**

Giovanna Valentini (Milano)

Anestesista rianimatore, Istituto Auxologico Italiano

15.50 - 16.10

**Come ottimizzare l'igiene intima in gravidanza
e puerperio: strategie di prevenzione**

Franco Vicariotto (Milano)

16.10 - 16.30

Discussione

16.30 - 17.30

SIMPOSIO:

**RIABILITAZIONE DEL PAVIMENTO PELVICO E CURA DEL DOLORE
IN OSTETRICIA**

Moderatori: Valeria Dubini, Arianna Bortolami, Andrea Salonia

16.30 - 16.50

**Riabilitazione del pavimento pelvico ipertonico
e ipotónico: dal punto di vista della fisioterapista**

Arianna Bortolami (Padova)

16.50 - 17.10

Terapia della vulvodinia post partum

Filippo Murina (Milano)

17.10 - 17.30

**La crisi sessuale dell'uomo dopo il parto:
il ruolo dell'andrologo**

Giorgio Piubello (Verona)

Specialista in Andrologia

17.30 - 18.00

Discussione plenaria e Take Home Messages

18.00 - 18.30

Conclusioni e Valutazioni ECM

Alessandra Graziottin, Claudio Crescini

INDICE

Infiammazione e dolore in ostetricia	pag. 05
Semeiotica ginecologica prima della gravidanza, con focus sul pavimento pelvico	pag. 15
Semeiotica del dolore in gravidanza	pag. 25
Strategie di protezione del pavimento pelvico in caso di parto operativo	pag. 33
Premesse e percorsi per una cooperazione ottimale fra ginecologa/o ed ostetrica/o	pag.37
Cistiti e vaginiti recidivanti: il binomio diabolico Dalla fisiopatologia a strategie terapeutiche integrate	pag. 43
Infezioni in gravidanza e rischio ostetrico: sintomi e segni da non perdere	pag. 55
Aborto naturale e interruzione volontaria di gravidanza	pag. 59
Ruolo dei probiotici per la salute dell'ecosistema vaginale in gravidanza e puerperio	pag. 63
Integratori: prima, durante e dopo la gravidanza	pag. 67
Il dolore in ostetricia, sessualità e disfunzioni del pavimento pelvico - Cistiti interstiziali	pag. 81
Semeiotica dell'ipertono e dell'ipotono del muscolo elevatore dell'ano: il ruolo della fisioterapista	pag. 87
Semeiotica del dolore in puerperio	pag. 95
Analgesia per il travaglio di parto: il ruolo dell'anestesista	pag. 99
Come ottimizzare l'igiene intima in gravidanza e puerperio: strategie di prevenzione	pag. 103
Riabilitazione del pavimento pelvico ipertonico e ipotonico: dal punto di vista della fisioterapista	pag. 107
Terapia della vulvodinia post partum	pag. 115
La crisi sessuale dell'uomo dopo il parto: il ruolo dell'andrologo	pag. 119