

IL TRATTAMENTO DELLE INFEZIONI DA CANDIDA IN OSTETRICA E GINECOLOGIA NELLA PRATICA CLINICA

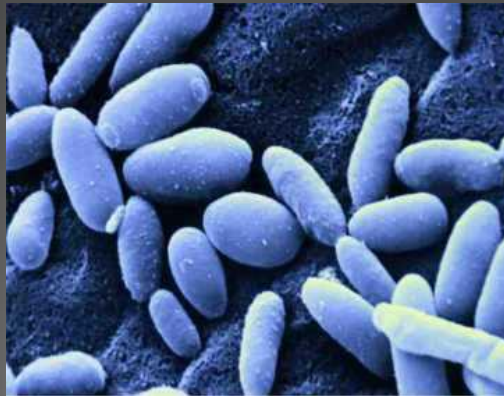
*Sala Congressi
Palazzo Festari
Valdagno 11.04.2014*

*Dott. Massimo Segato
ULSS5 Ovest Vicentino
U.O.C. Ostetricia e Ginecologia Valdagno*

Tra più di 190 specie del genere *Candida*, la specie *Candida albicans* è la più comunemente isolata come patogeno umano

Altre specie:

- *C. stellatoidea*
- *C. tropicalis*
- *C. parapsilosis*
- *C. kefyr*
- *C. guilliermondi*
- *C. krusei*
- *C. glabrata*
- *C. viswanathii*
- *C. lusitaniae*
- etc...



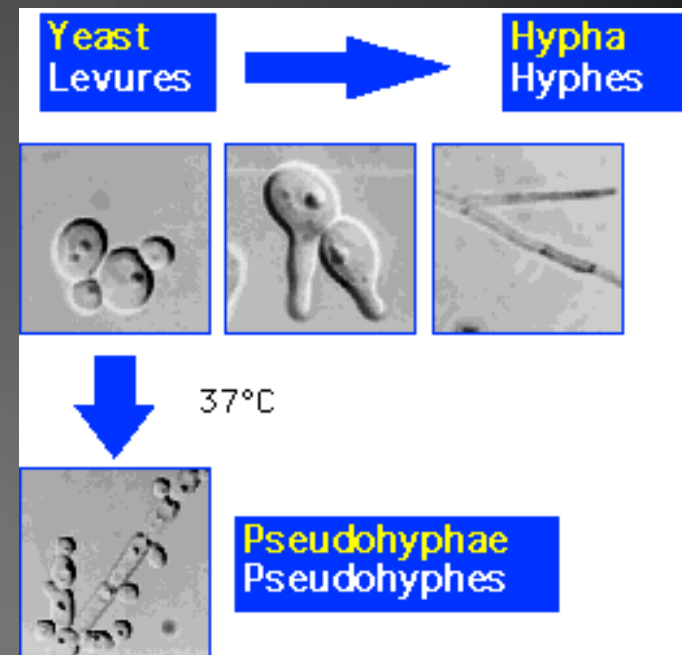
Candida è considerata un LIEVITO, ma quasi tutte le specie possono presentare 2 diversi aspetti morfologici (dimorfismo)

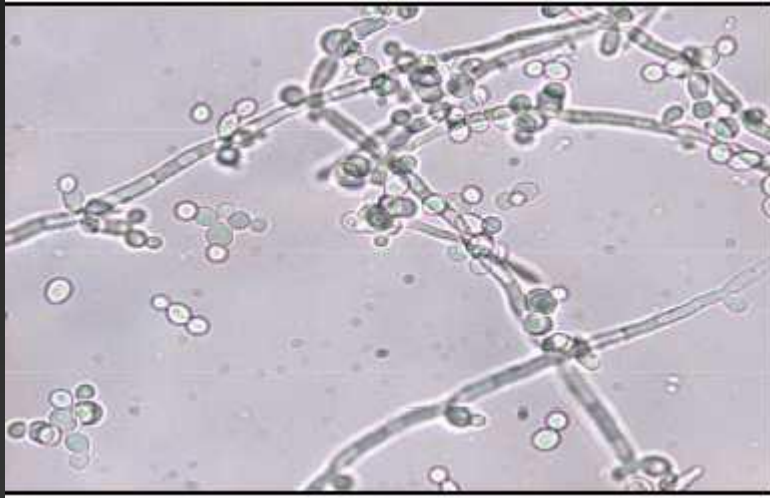
Lievito:

- piccola sfera
- (diametro 4-6 mm)
- si riproduce per Gemmazione

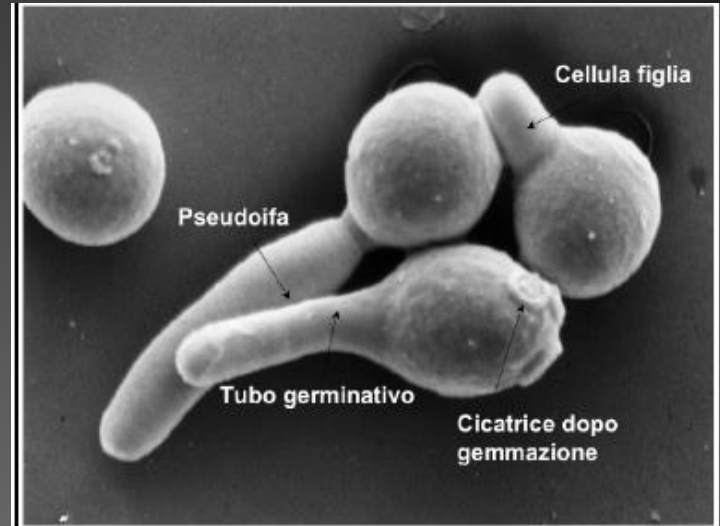
Pseudoifa:

- catenelle di lieviti
- allungati separati da restringimenti
- a volte VERA IFA





Cellule lievitiiformi e
pseudoife di *Candida
albicans*;
ingrandimento 200 x



Cellule di *Candida albicans*
osservate al Microscopio
elettronico a scansione;
ingrandimento 15.000

PARETE CELLULARE (cell-wall)

GLUCANO E MANNANO (polisaccaridi, polimeri di glucosio e mannosio)

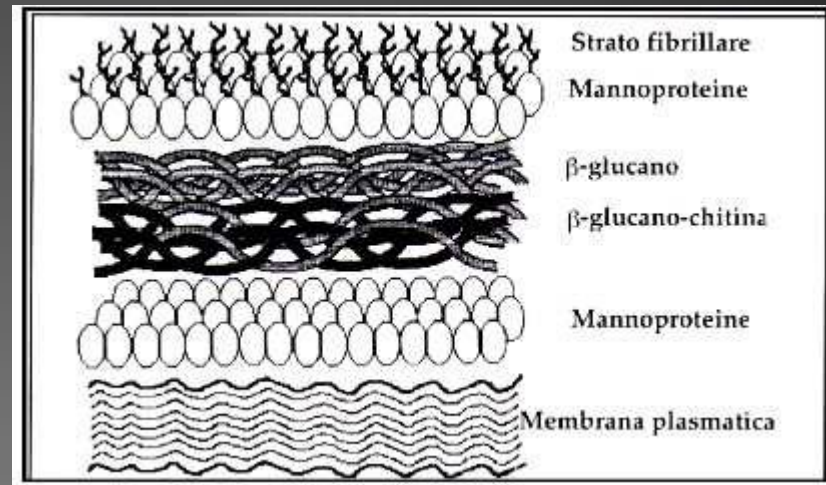
CHITINA (polimero di N-acetilglucosamina)

PROTEINE

MANNANO

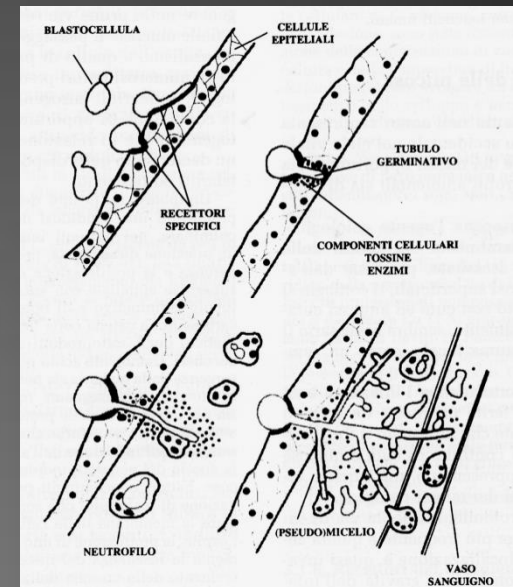
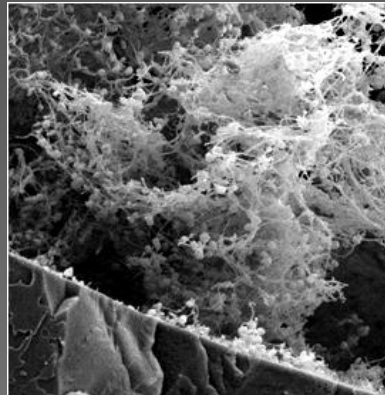
responsabile di:

- adesione
- immunogenicità
- variabilità antigenica da cui ha origine l'identificazione di specie e di biotipi



Fattori di virulenza - I

- Adesine: peptidomannani o mannoproteine.
- Recettori: fibronectina e laminina (*adesione anche a cateteri, protesi, valvole intravascolari*)
- Dimorfismo: produzione di ife



Fattori di virulenza – II

- **Resistenza al killing fagocitario** (forme ifali)
- **Enzimi**
- **Proteasi (SAP: secreted aspartyl proteases)**
attive nei confronti di albumina, emoglobina, caseina, cheratina, collagene, catene pesanti di IgA1 e IgA2).
- **Fosfolipasi (PL).**

Immunità e fattori dell'ospite

- Barriere anatomiche (cute, mucose integre)
- Fagocitosi (PMN, macrofagi)
- Ruolo della CMI:
 - Linfociti CD4 Th1: induzione di immunità protettiva
 - Th2: suscettibilità all'infezione.
- Ruolo della immunità umorale: poco importante (pazienti con deficit di cellule B non sono ad alto rischio per le infezioni da *Candida*).

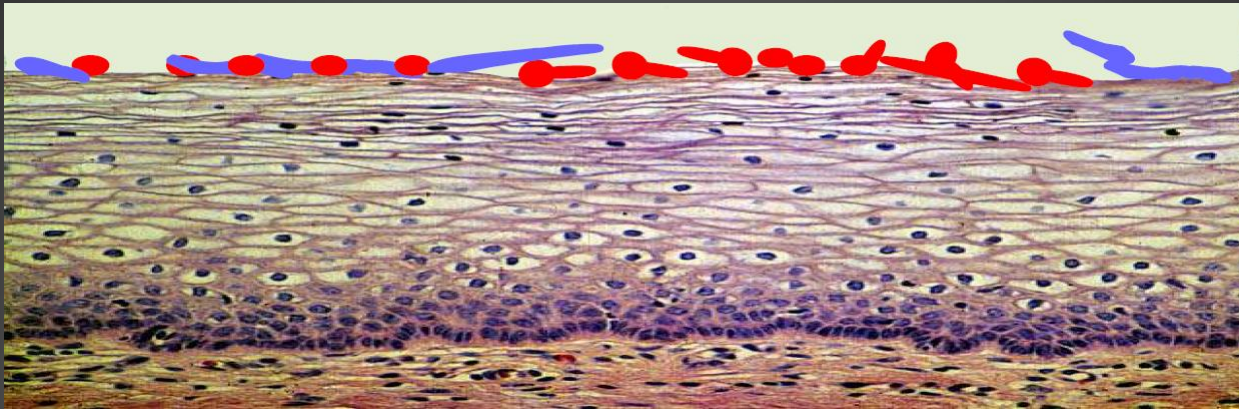
Transizione da commensale ad agente di infezione della mucosa

COLONIZZAZIONE DELLE BLASTOSPORE



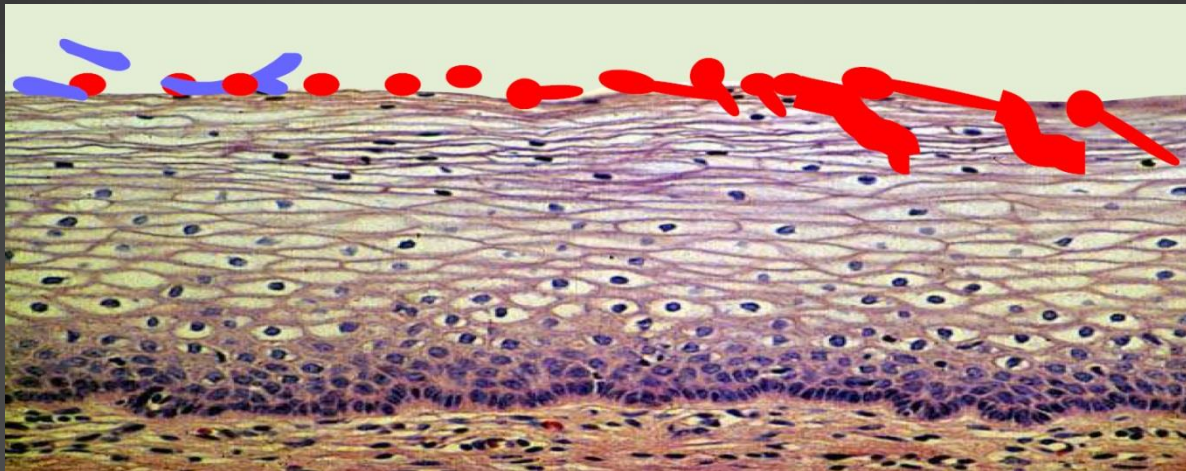
asintomatica

FORMAZIONE DEL TUBO GERMINATIVO



asintomatica

FORMAZIONE DELLE IFE PENETRAZIONE NELLA MUCOSA



acuta

INVASIONE DELLA MUCOSA DA PARTE DELLE IFE

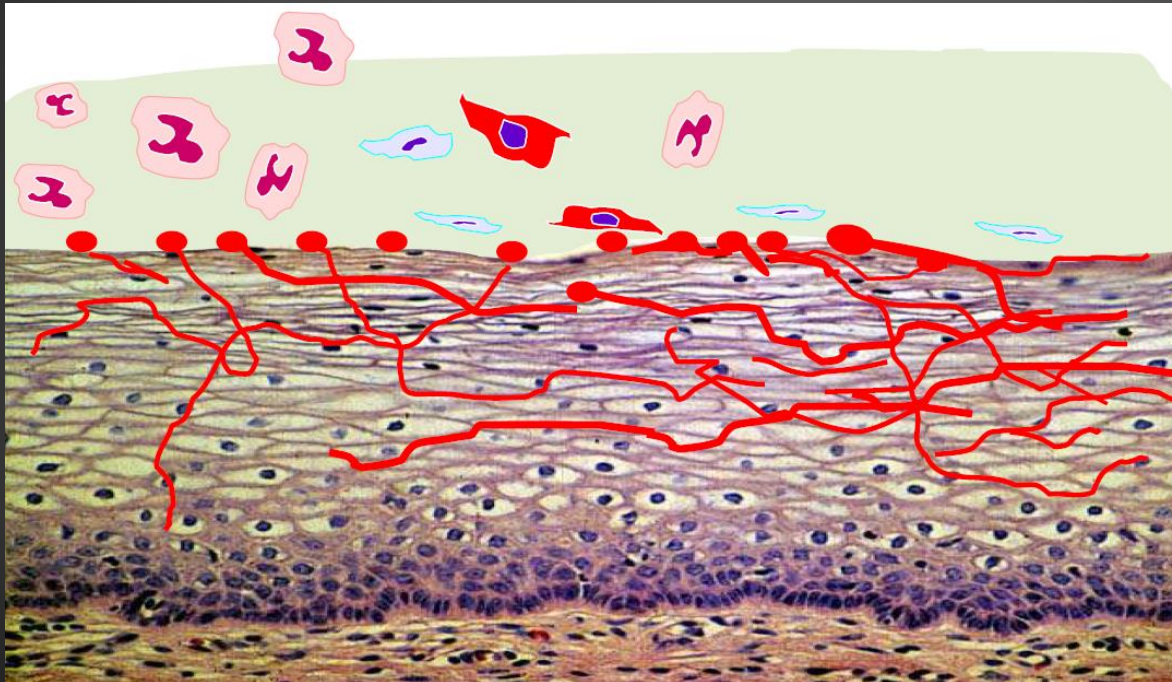


cronica

Candidiasi vulvovaginale ricorrente

FATTORI DI RISCHIO:

- diabete mellito
- dieta ricca di zuccheri
- estrogeni menopausa
- antibiotici
- farmaci steroidei
- *Candida* non albicans
- *C. albicans* resistente agli azoli



Epidemiologia

Candida è ubiquitaria.

Fa parte della normale flora umana di:

- bocca
- tratto gastrointestinale
- vagina

Vive in equilibrio con altri microrganismi del corpo (commensale)

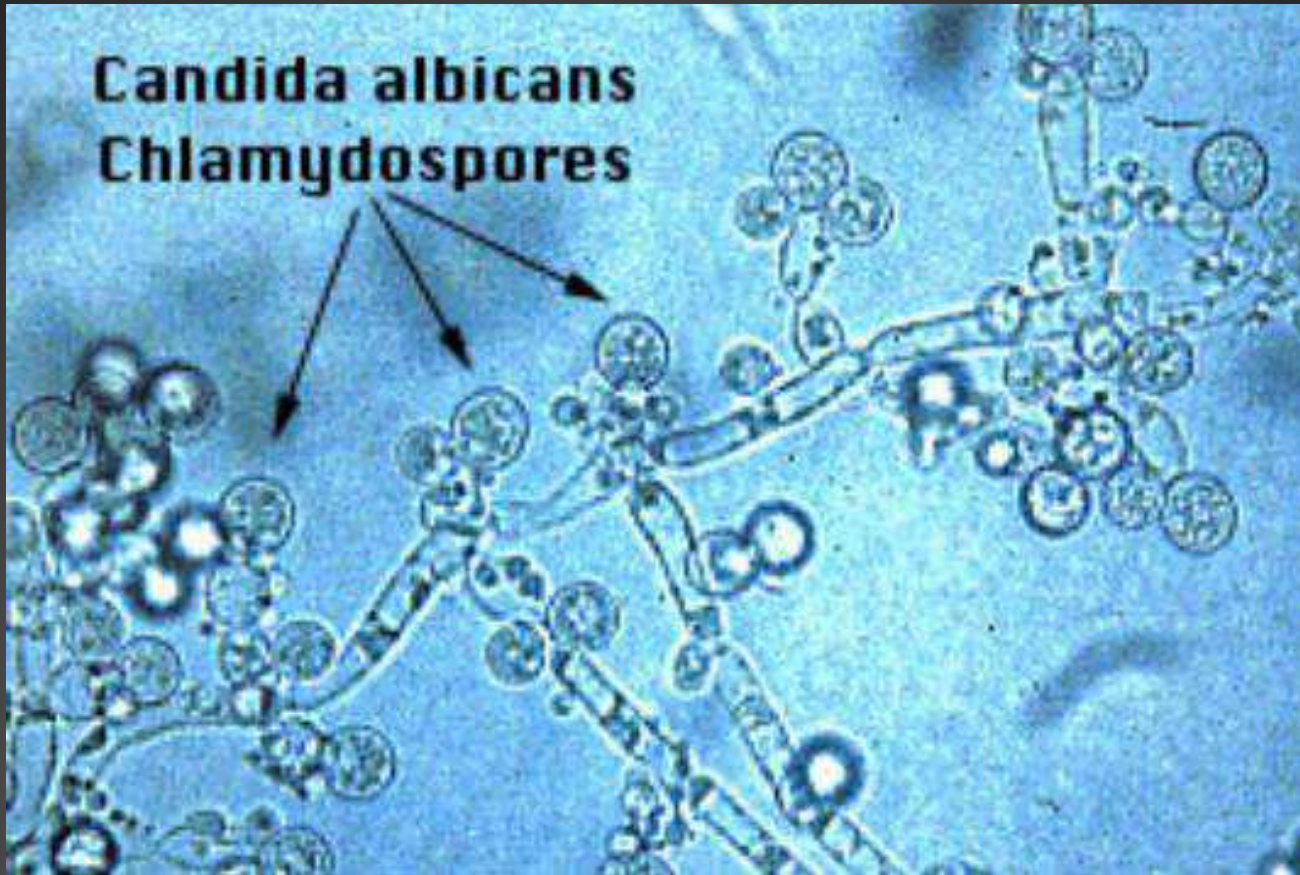
Condizioni che possono determinare infezioni gravi:

farmaci (uso indiscriminato di antibiotici ad ampio spettro, di corticosteroidi, antimitotici, antitubercolari, immunosoppressivi)

alterazioni delle difese del sistema immunitario dell'ospite dovute a patologie endocrine preesistenti (diabete mellito scompensato, immunodepressione da HIV)

corpi estranei (valvole protesiche cardiache, artro-protesi e sistemi di monitoraggio intravascolare, cateteri venosi, arteriosi, urinari e peritoneali - trapianti d'organo)

Candida albicans
Chlamydospores



Candida albicans

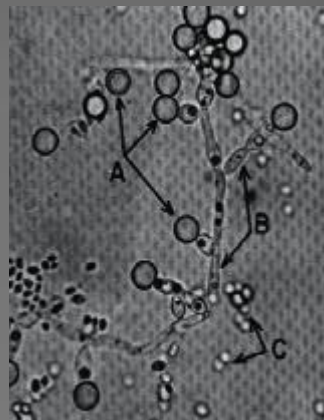
Colonizza abitualmente le mucose e vive come commensale in equilibrio con altri microrganismi

Rappresenta il 60% delle infezioni da *Candida*

“un opportunista di eccellenza”

È un fungo dimorfo ed entrambe le forme (blastospore e pseudomicelio) sono in grado d'invadere i tessuti

Elude la risposta immunitaria modificandosi antigenicamente: pleiomorfismo



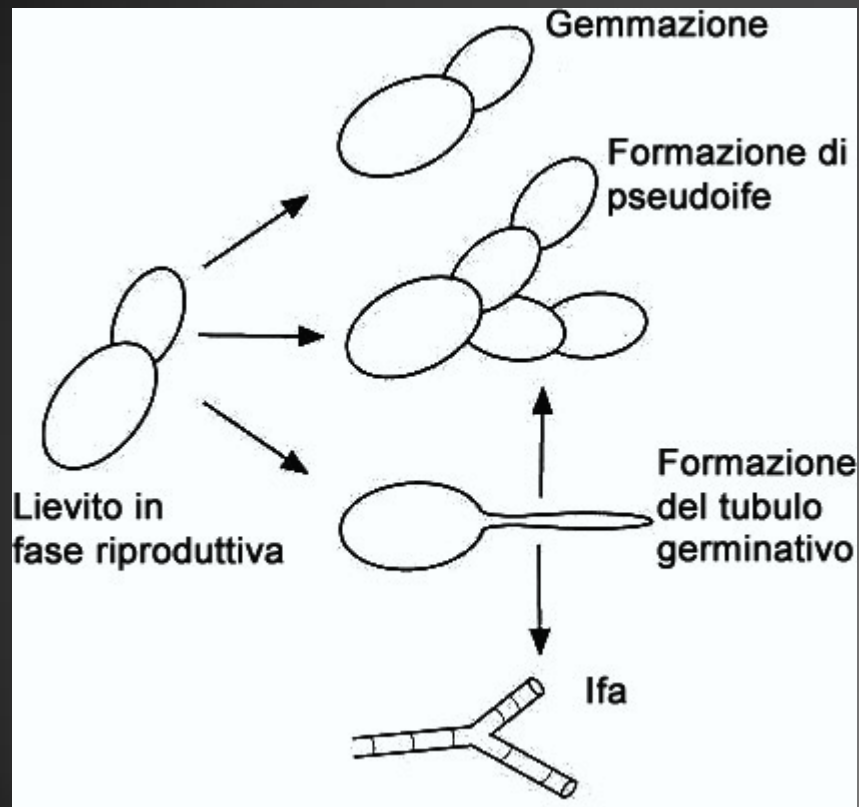
Varietà di forme strutturali

A = clamidospore

B = pseudoife

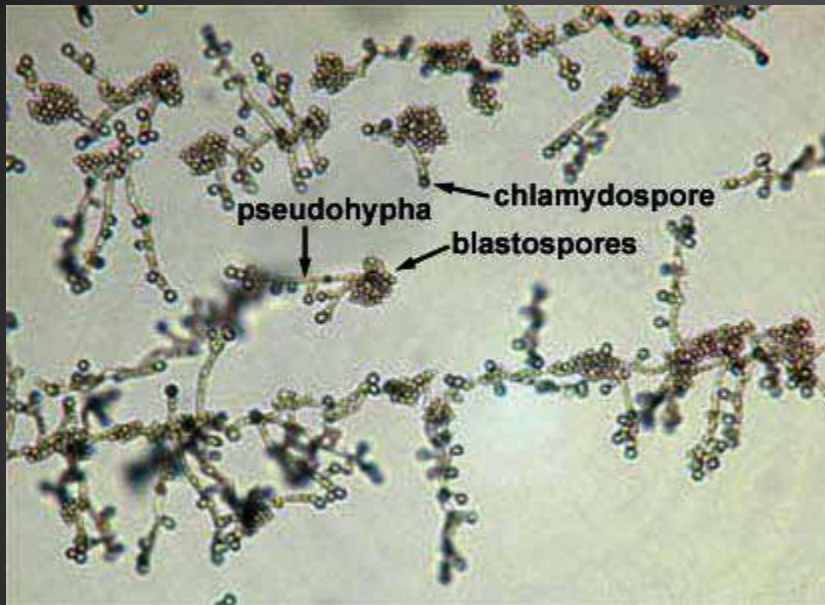
C = lieviti

Gemmazione



DIMORFISMO

Capacità reversibile di *Candida* di presentarsi in forma di blastocellula, di pseudoifa o di ifa settata in vivo o in vitro in relazione alle diverse condizioni tissutali o colturali



La conversione morfologica si accompagna a modificazioni quantitative nella composizione del cell wall, associate ad altre modificazioni qualitative nel profilo delle mannoproteine, nella struttura degli oligosaccaridi e di conseguenza, nella espressione di antigeni specifici.

Il passaggio intermittente dalla forma di lievito a quella filamentosa determina il pleiomorfismo antigenico invalidando la risposta immunitaria suscitata nell'ospite



Alcune adesione sono differentemente espresse a seconda dello stato dimorfico del fungo e quindi variazioni fenotipiche del lievito possono comportare variazioni nella sua adesività e nelle sue proprietà antigeniche

La risposta dell'ospite, immunità cellulo-mediata e umorale, è estremamente complessa proprio per il susseguirsi di fenomeni di conversione fenotipica

Ciò determina INVASIONE dei tessuti dell'ospite

Parete
cellulare

The diagram features a light blue oval labeled 'Parete cellulare' (cellular wall) on the left. To its right are two overlapping dark blue ovals. The top one is labeled 'Recettori per C3b del complemento' (complement C3b receptors) and the bottom one is labeled 'Adesine' (adhesins).

Recettori
per C3b del
complemento

Adesine

Invasività

Elusione della sorveglianza
Immunitaria Umorale

Riduzione della fagocitosi e del
killing intracellulare

Prodotti
extracellulari

The diagram features a light blue oval labeled 'Prodotti extracellulari' (extracellular products) on the left. To its right are four overlapping dark blue ovals. The top one is labeled 'Produzione di fosfolipasi' (production of phospholipases), the middle one is labeled 'Produzione di emolisine' (production of hemolysins), the bottom-left one is labeled 'Produzione di proteinasi' (production of proteinases), and the bottom-right one is labeled 'Produzione di siderofori' (production of siderophores).

Produzione di
fosfolipasi

Produzione
di
emolisine

Produzione
di
siderofori

Produzione
di
proteinasi

Switching fenotipico

Capacità *in vitro* di alcuni ceppi di *Candida* di mutare in modo reversibile e con elevata frequenza da un fenotipo dominante ad uno recessivo

ASPETTI FONDAMENTALI DELLA VARIAZIONE FENOTIPICA

- Formazione spontanea anche di più fenotipi di colonie
- Reversibilità, ereditarietà e interconvertibilità del processo
- Frequenza maggiore di quella delle ordinarie mutazioni
- Aumentata frequenza in presenza di basse dosi di UV
- Significato non accertato nella patogenesi dell'infezione

Switching fenotipico bianco – opaco di *Candida albicans*

In vitro: colonie formate da pseudoife

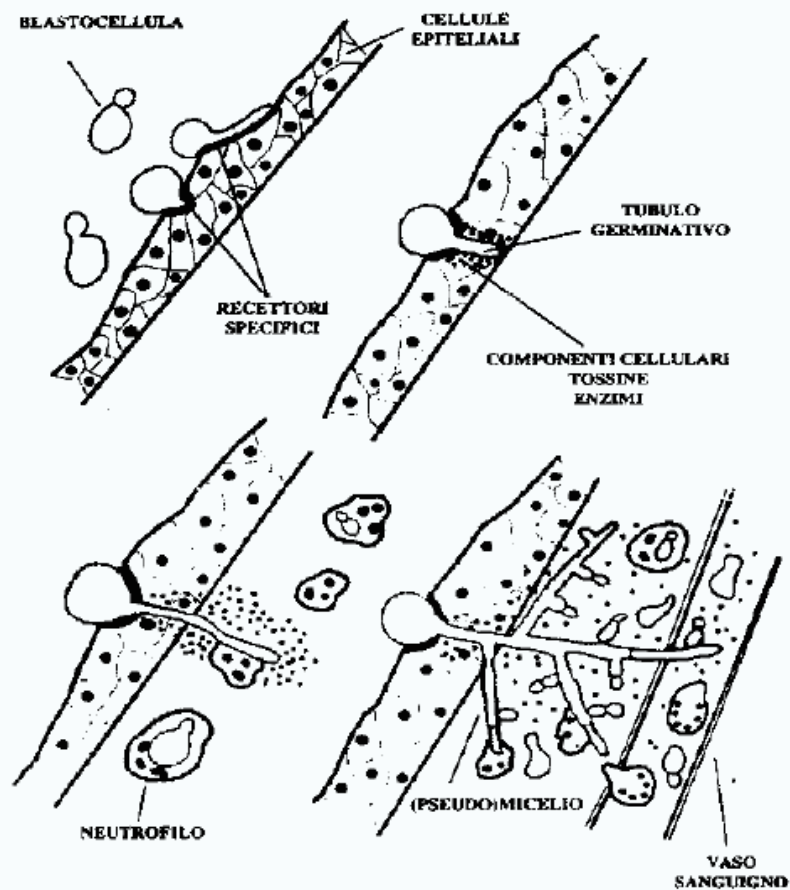
In vivo: cellule più adesive

In vitro: colonie formate da blastocellule

In vivo: cellule meno adesive

- Variabilità nella secrezione di proteasi acida
- Differenze nell'adesione ed invasione
- Variabilità antigenica
- Modificazioni nella sensibilità ai neutrofili
- Diversa sensibilità ad antimicotici (polieni, 5-fluorocitosina, azoli)

Patogenesi delle candidosi



CANDIDOSI VULVOVAGINALE

Il 75 % delle donne manifesta almeno un episodio di candidosi vulvovaginale nell'arco della vita fertile ed il 40 - 45 % di queste svilupperà un secondo episodio.

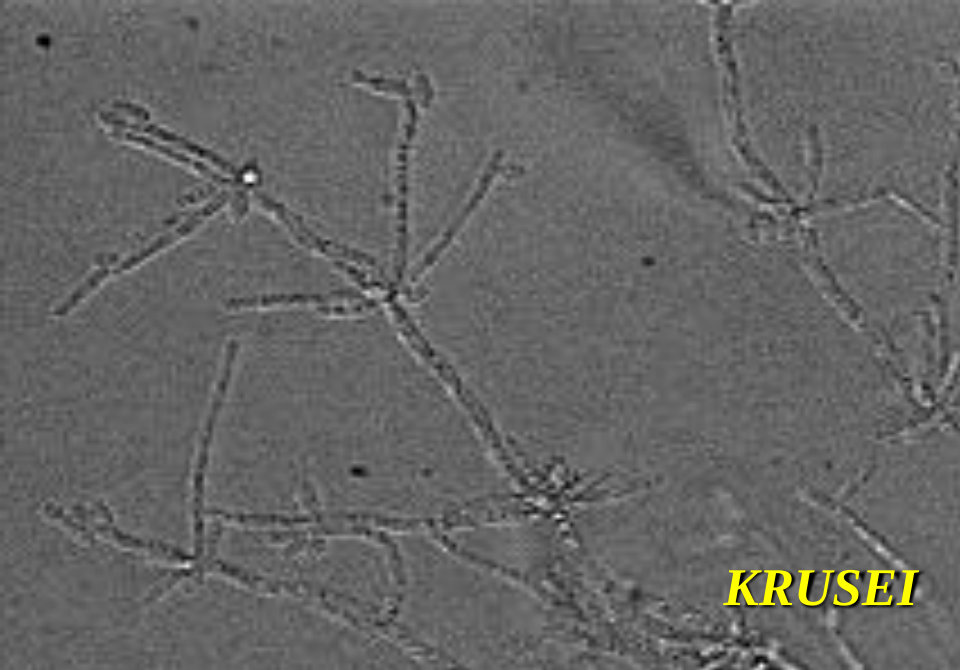
Una piccola sottopopolazione di donne, anche se non superiore al 5 % , manifesta **forme ricorrenti o croniche**, spesso resistenti alla terapia.



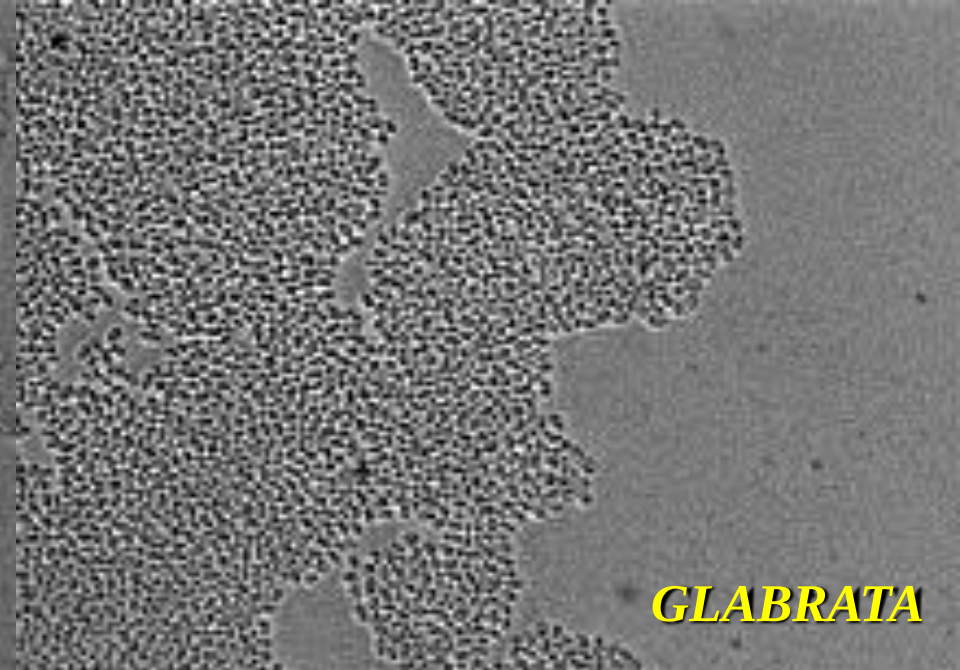
Candida albicans -Corn
meal agar,MMPC-UTMB







KRUSEI



GLABRATA



TROPICALIS



PARAPSIROSIS

CANDIDOSI VULVOVAGINALE

Le **specie non-albicans** cominciano a mostrare una importanza clinica crescente.

Il loro sviluppo potrebbe essere correlato all'impiego estremamente diffuso di **trattamenti antimicotici talvolta inappropriati** (automedicazione, trattamenti ripetuti) che favorirebbero la selezione di specie resistenti.

CANDIDOSI VULVOVAGINALE

L'infezione micotica genitale è da considerarsi piuttosto come **un'infezione opportunistica endogena** che un'infezione esogena, con limitata rilevanza per la trasmissione sessuale.

I fattori che ne determinano la patogenicità sono solo in parte noti.

FATTORI PREDISPONENTI

- **GRAVIDANZA**
- **MALATTIE CRONICHE DEBILITANTI**
- **MALATTIE DISMETABOLICHE E/O ENDOCRINE**
(Diabete mellito, M. di Addison. S. di Cushing)
- **DEFICIT IMMUNITARI CONG. O ACQ.**
- **VARIAZIONI DELL'EQUILIBRIO ORMONALE**
(Fase premestruale, periodo periclimaterico)
- **FATTORI IATROGENI**
(Antibiotici, c. orali, chemioterapici, corticosteroidi)
- **ABITUDINI PERSONALI**
(Abiti aderenti e sintetici, dieta ipergluc., tamponi vag.)

GRAVIDANZA



Specie durante il terzo trimestre l'ambiente vaginale è piu' suscettibile all'infezione per l'aumento del contenuto di glicogeno endocellulare che rappresenta una importante sorgente di carbonio per il metabolismo della Candida, con conseguente aumento della proliferazione dei miceti.

L'incidenza di colonizzazione dell'ambiente vaginale durante la gravidanza cresce dal 10 % del I trimestre al 50 % nel terzo con probabilita' di essere trasmessa al neonato del 40 - 80 %.

CONTRACCETTIVI ORALI

- La percentuale di episodi ricorrenti attribuibili alle modificazioni ormonali indotte dalla pillola sarebbe circa dell' **11-12 %** , mentre l'incidenza delle infezioni sporadiche non sembra variare.
- Le preparazioni ad **alto dosaggio** sarebbero maggiormente imputate del rischio di candidosi ricorrente

RUOLO DEL PROGESTERONE

Sembra che esso alteri la **funzione dei macrofagi** , rendendoli incapaci di stimolare la proliferazione dei linfociti T diretti contro gli antigeni della Candida.

Cio' spiega anche la maggiore incidenza delle vaginiti da Candida durante la **fase luteinica** del flusso mestruale.

ANTIBIOTICI

Possono , sia per uso sistemico che locale, aumentare l'incidenza tanto della colonizzazione vaginale quanto degli episodi sintomatici mediante l'**eliminazione della normale flora vaginale.**

La flora endogena, in particolare i lattobacilli, si oppone alla colonizzazione vaginale da parte della Candida attraverso la competizione per il substrato nutritivo, l'ingombro sterico che ostacola l'adesione alla mucosa e la produzione di sostanze che inibiscono la proliferazione e la germinazione dei lieviti.

ALIMENTAZIONE

Sembra certa la relazione tra il numero delle infezioni sintomatiche ed una dieta particolarmente ricca di **carboidrati**.

Quindi :

- 1) Regime dietetico ben bilanciato in cui l'apporto di zuccheri sia limitato
- 2) Sottoporre ad un test di tolleranza al glucosio le pazienti in cui si sospetti una tendenza alla ridotta tolleranza glucidica

SISTEMA IMMUNITARIO

Nella patogenesi delle vulvovaginiti da Candida i fattori legati all'**ospite** hanno una maggiore rilevanza rispetto alle caratteristiche microbiologiche dell'agente patogeno.

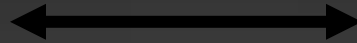
Numerosi studi hanno messo in evidenza il ruolo predominante **dell'immunità' cellulo-mediata** rispetto a quella umorale; in particolare i macrofagi ed i linfociti T sembrano in grado di limitare la crescita della Candida nell'ambiente vaginale.

SISTEMA IMMUNITARIO

Nelle donne con forme ricorrenti è stata osservata una **iperproduzione di PGE₂** da parte dei macrofagi in risposta agli antigeni della Candida.

La PGE₂ ha una **duplice azione**: inibisce la proliferazione dei linfociti T specifici e favorisce la proliferazione del lievito.

**SISTEMA
NEUROENDOCRINO**



**MECCANISMI
IMMUNITARI**

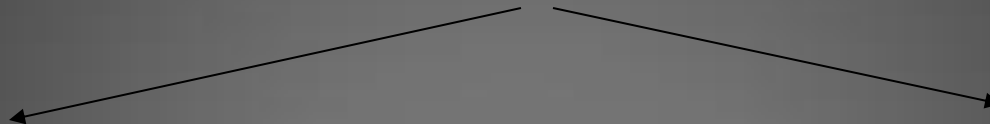
STRESS FISICO E PSICHICO



**Beta-ENDORFINE
ADENOIPOFISARIE**



legame a recettori di superficie presenti sui
macrofagi e sui linfociti T



**Aumento sintesi di PGE2
IMMUNOSOPPRESSIVE**

**Inibizione sintesi IFN
Mediatore
immunita' cellulo-mediata**

IMMUNITA' UMORALE

La maggior parte delle donne possiede **anticorpi diretti contro gli antigeni della Candida** che tuttavia non svolgono alcuna azione protettiva.

Tuttavia nelle secrezioni vaginali di donne con **episodi ricorrenti** è stata osservata la presenza di **elevati livelli di IgE specifiche**, che dimostrano la presenza di una reazione di ipersensibilità a livello vaginale la quale, attraverso la degranulazione di mastociti e basofili e la conseguente liberazione di PGE₂, determina una **transitoria inibizione della immunità' cellulo-mediata locale**, con conseguente trasformazione della Candida dallo stato di commensale a quello di agente patogeno.



PROCEDURA DIAGNOSTICA

Nella pratica generale la diagnosi di vulvovaginite da Candida viene talvolta posta soltanto sulla base di **sintomi aspecifici** come prurito e perdite vaginali, trascurando persino l'esame obiettivo.

L'approccio piu' razionale per la diagnosi di candidiasi vulvovaginale consiste nell'associare **alla valutazione di segni, sintomi e fattori predisponenti**, i risultati ottenuti attraverso l'esame **batterioscopico** estemporaneo ed eventualmente con gli **esami colturali** in laboratorio

Candida cytopathy



cytoplasmic holes, grooves, marginal erosions
and tunnels with sharply condensed borders

QUADRI CLINICI

La candidosi è di frequente riscontro nella pratica clinica, rappresentando il **20 – 30 %** di tutta la patologia vaginale.

Si ritiene inoltre che l'incidenza di tale patologia sia in continuo aumento.



QUADRI CLINICI

SINTOMO DOMINANTE : PRURITO

Piu' o meno intenso, di solito è precoce, a volte intermittente, puo' presentare recrudescenza notturne, durante la fase premestruale o dopo i rapporti sessuali.

Il **grattamento** provocato dal prurito aggrava le lesioni con formazione di erosioni, ragadi fino ad arrivare a vere e proprie ulcerazioni.

Durante i rapporti sessuali e la minzione le lesioni secondarie provocano bruciore.

Nei casi lievi si assiste soltanto a dispareunia senza prurito.

CANDIDA GLABRATA

- Leucorrea scarsa o inesistente
- Sintomi meno severi ma con decorso cronico
- Prevalle il bruciore sul prurito
- Tollera maggiormente il pH alcalino
- Coesiste facilmente con altre infezioni
- Non sviluppa ife
- E' meno sensibile agli azoli

**Pur riconoscendone i limiti distinguiamo
all'esame obiettivo tre diversi quadri clinici di
vulvovaginite**

ACUTA

SUBACUTA

CRONICA

VULVITE ACUTA DA CANDIDA

FASE INIZIALE



**Intenso edema
ed eritema che
coinvolge
le grandi e
piccole labbra**

VULVITE ACUTA DA CANDIDA



**Intera regione
vulvare
eritematosa**

**Placche eritemato
squamose a livello
delle
pieghe genito-crurali**

**Pustole molli
perineali**

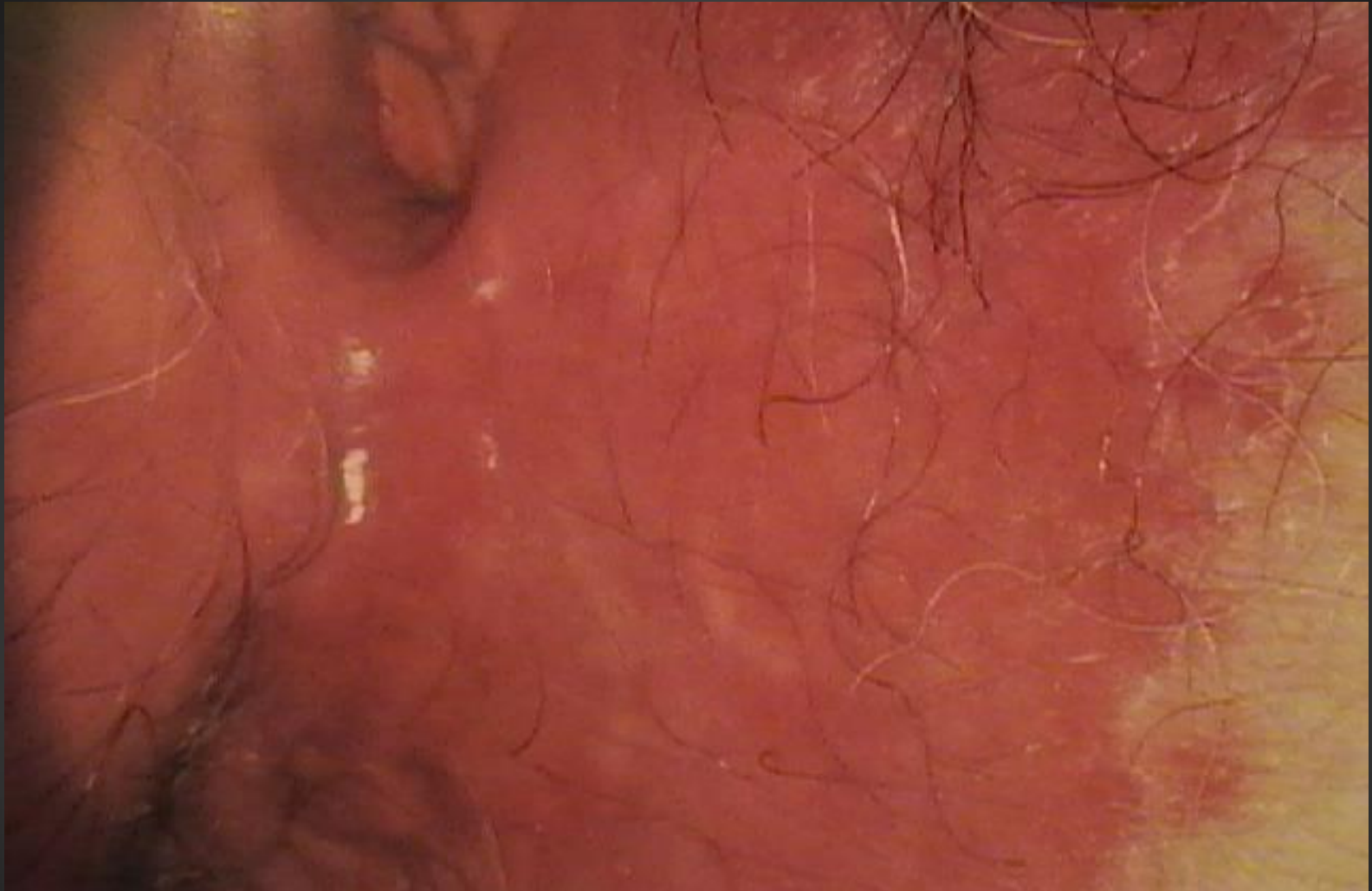


**Rafe sede di
numerosi
erosioni e
fissurazioni da
grattamento**

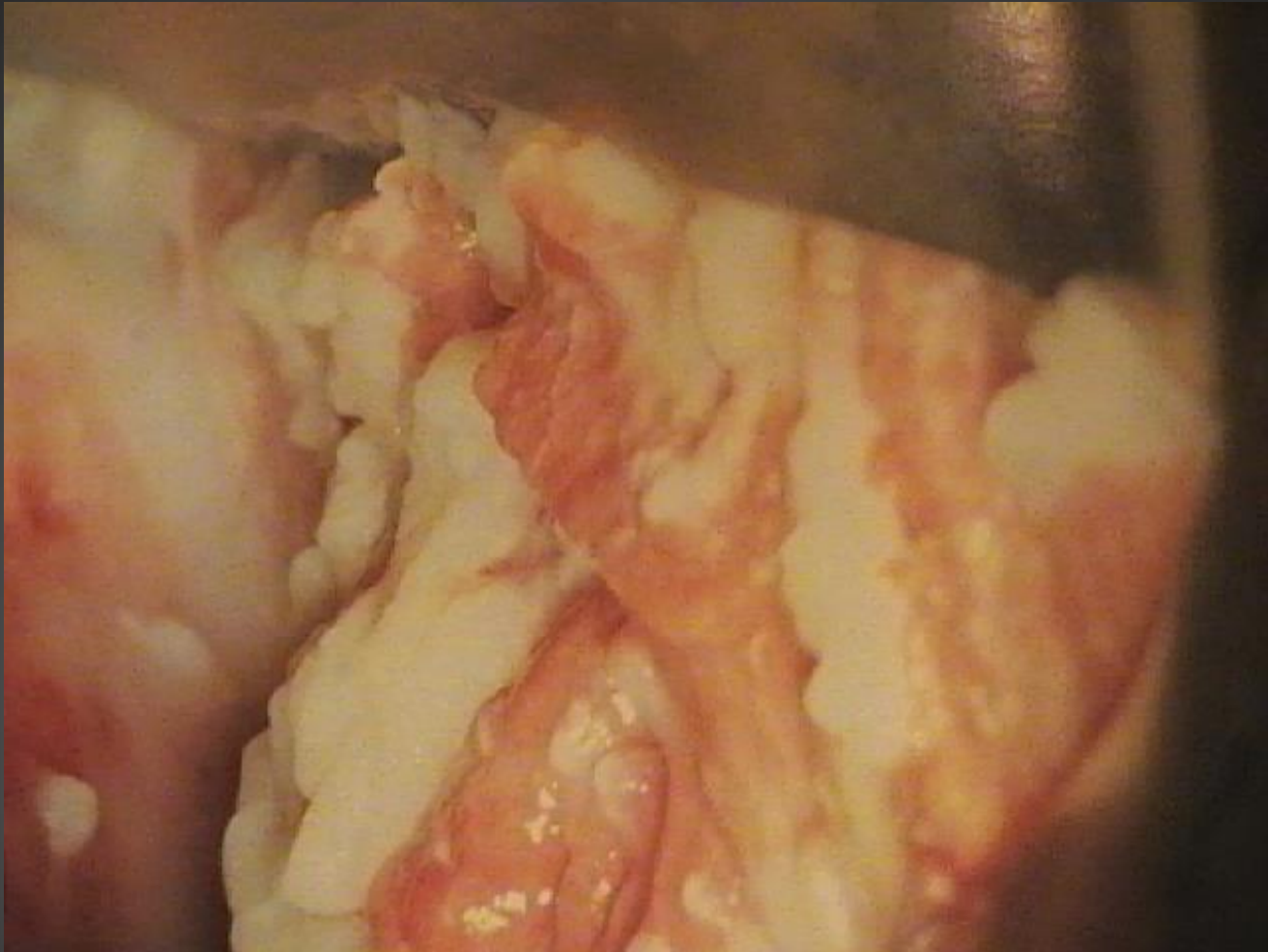
VULVITE ACUTA DA CANDIDA



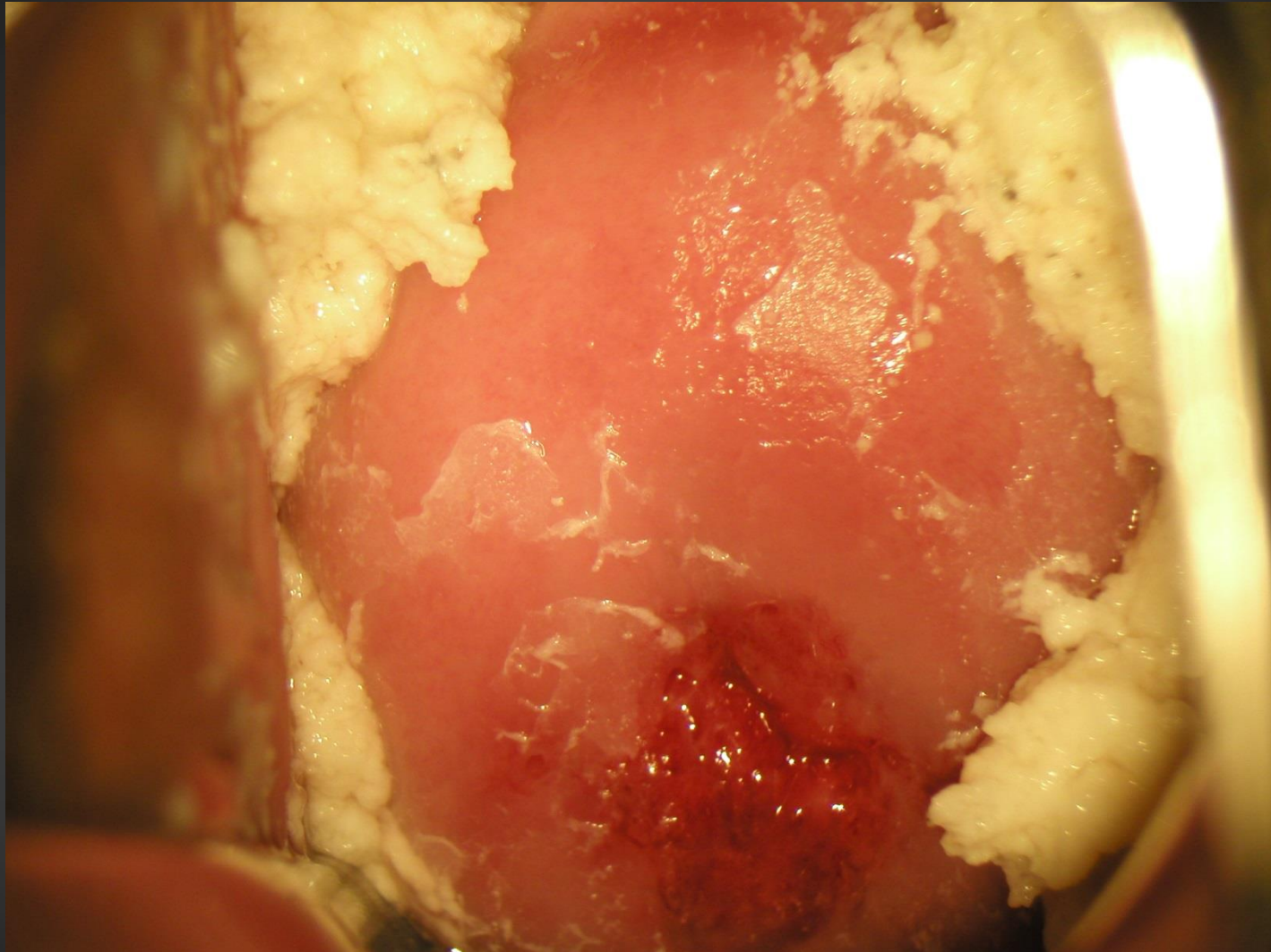
VULVITE ACUTA DA CANDIDA



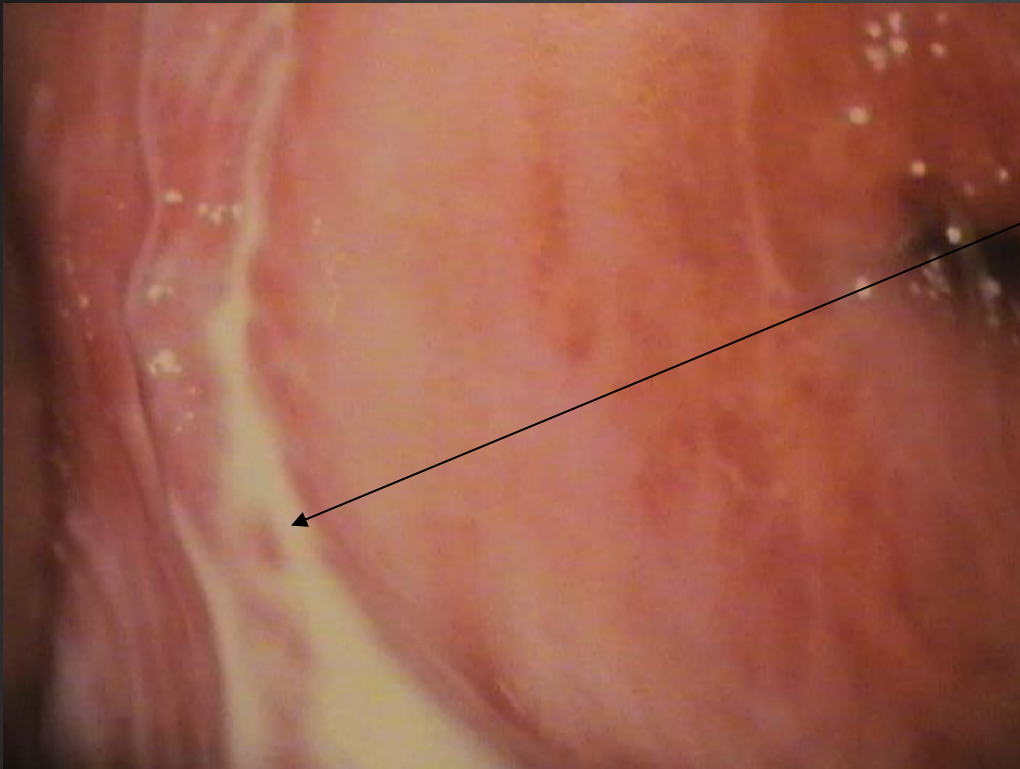
VAGINITE ACUTA DA CANDIDA



VAGINITE ACUTA DA CANDIDA



CERVICOVAGINITE DA CANDIDA GLABRATA



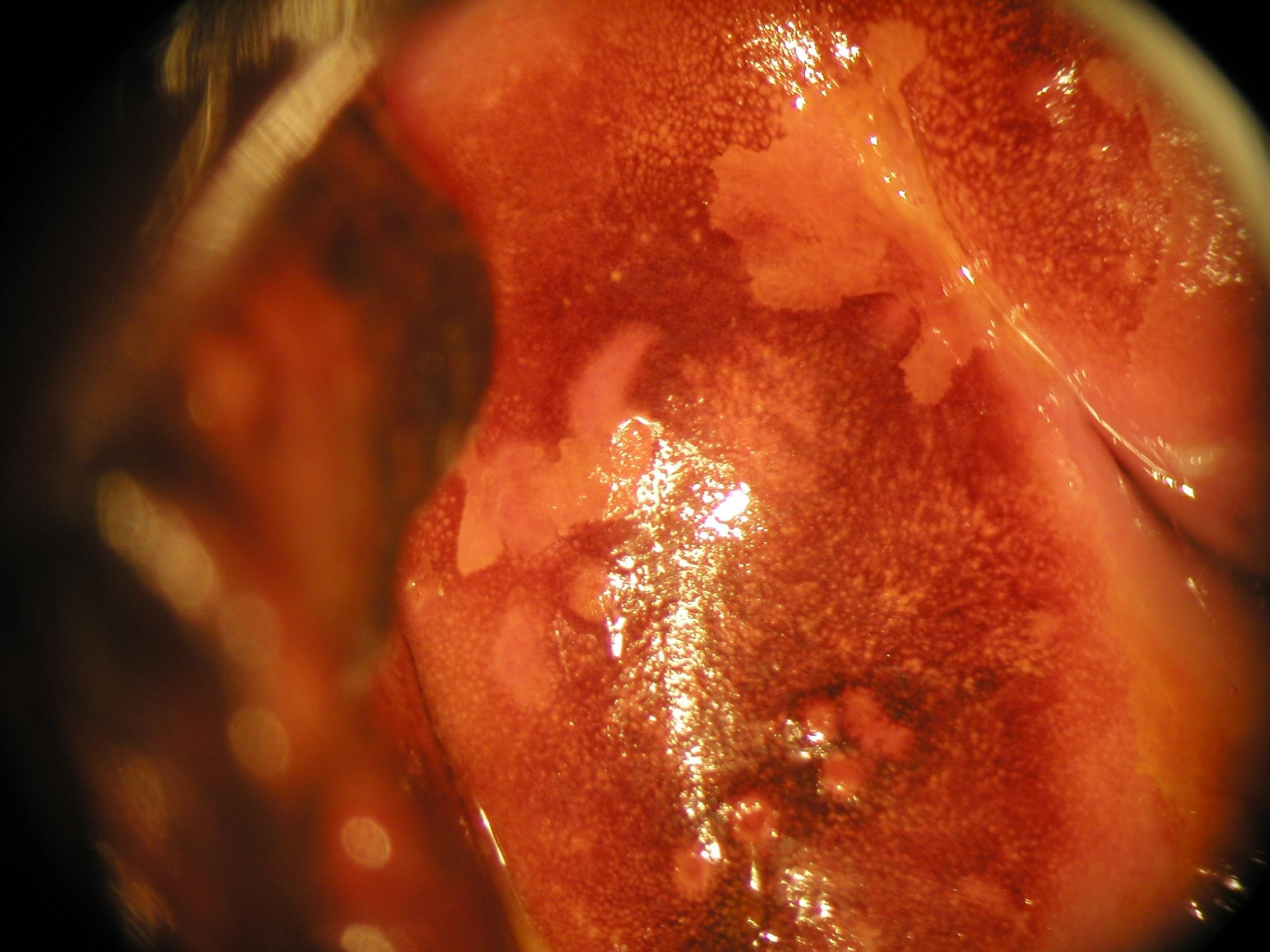
**Secrezione vaginale
scarsa ed aspecifica**

Nelle forme non-albicans sono presenti aspetti clinici meno eclatanti

La diagnosi è ottenibile di norma con la coltura

VULVOVAGINITE SUBACUTA

- La sintomatologia e le manifestazioni cliniche sono **moderate**
- L'eritema e l'edema del clitoride e delle piccole labbra sono discreti.
- **Fenomeni di lichenificazione** dovuti al grattamento continuo.
- Può coesistere una **leucorrea modesta**
- Alla colposcopia quasi sempre presente una **flogosi follicolare a punti bianchi**, segno della cronicizzazione della lesione



VULVOVAGINITE CRONICA

- Leggero eritema vestibolare o vulvovestibolare di difficile interpretazione.
- Nell'anamnesi può essere presente un prurito intermittente premestruale o una dispareunia improvvisa.
- Tale quadro è tipico di donne che assumono contraccettivi orali o che sono sottoposte ad antibiotico terapia.
- La diagnosi è possibile solo per mezzo degli esami colturali.

VULVOVAGINITE CRONICA



**Eritema del vestibolo
e del rafe**

BALANOPOSTITE DA CANDIDA



**Chiazze eritematose della
corona del glande e del
solco balano-prepuziale**

BALANOPOSTITE DA CANDIDA

**Ulcere a collaretto con fondo
sanioso sulla cute
del prepuzio**

**Numerose chiazze
Eritematose confluenti**

**Presenza di essudato
biancastro**



yeast infection
www.healthac.org

**E' ormai consolidato il concetto che la
piu' comune ragione della
mancata risposta al trattamento antimicotico sia
l'errata diagnosi.**

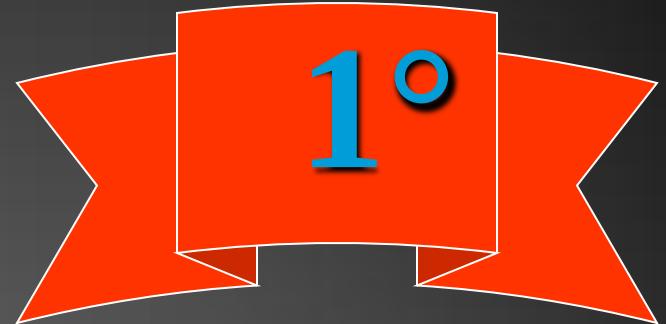
**In circa la meta' dei casi il medico prescrive
un trattamento inadeguato
che puo' generare ulteriore patologia,
modificare i sintomi e rendere
difficoltoso il successivo iter diagnostico.**

TERAPIA

- **Indicazioni:**
 - Presenza di sintomi, con evidenza di miceti in microscopia a fresco
 - Presenza di sintomi, senza evidenza di miceti, in attesa di coltura
 - Non sono da trattare le pazienti asintomatiche
 - Non è richiesto il trattamento di coppia, se non nelle forme ricorrenti

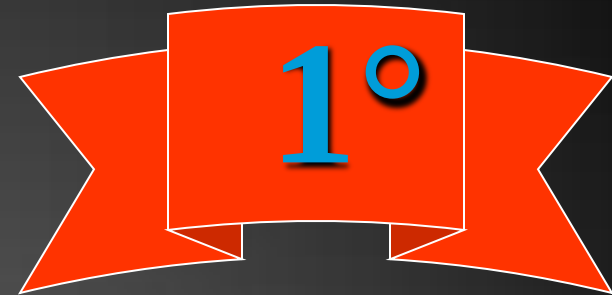
Qual è l'agente antimicotico ideale

- Facile da usare
- Attivo in monodose
- Fungicida
- Rapida remissione sintomatologica
- Assenza di effetti collaterali sistemici e locali



Qual è l'agente antimicotico ideale

- Sicuro in gravidanza
- Prevenzione delle recidive
- Non alterazione della flora vaginale
- Basso costo
- Attività ad ampio spettro (specie non-albicans)



- Fluconazolo cpr 150 mg, 1 cpr in monosomministrazione.
 - Itraconazolo cpr 200 mg, 1/die per 3 giorni.
 - Itraconazolo cpr 200 mg, 1 x 2/die per 1 giorno.
-
- Clotrimazolo crema 1% applicazione intravaginale (5 g) per 7 - 14 giorni.
 - Clotrimazolo candele vaginali 100 mg per 7 giorni.
 - Clotrimazolo candele vaginali 100 mg, 1 x 2/die per 3 giorni.
 - Clotrimazolo candele vaginali 500 mg, 1 singola applicazione.
 - Miconazolo crema 2% (5g) applicazione intravaginale per 7 giorni.
 - Miconazolo 200 mg ovuli, 1 ovulo per 3 giorni.
 - Miconazolo 100 mg ovuli, 1 ovulo per 7 giorni.
 - Nistatina candele vaginale 100,000 U, per 14 giorni.
 - Tioconazolo 6.5% (5 g) applicazione intravaginale in singola applicazione.
 - Terconazolo 0.4% (5 g) applicazione intravaginale per 7 giorni.
 - Terconazolo 0.8% (5 g) applicazione intravaginale per 3 giorni.
 - Sertaconazolo monodose

EZIOLOGIA VVC

- **Candida albicans:** 80%
- **Candida non albicans:** 20% di cui 5-15% candida glabrata, in misura minore altri tipi di candida non comuni (tropicalis, pseudotropicalis, crusei etc.)
- Negli ultimi anni e' stata segnalata un'aumentata incidenza delle forme dovute a candida non albicans, responsabili di recidive più frequenti e di forme più gravi e resistenti alle terapie con azoli.
- Fattori favorenti le micosi.

OBBIETTIVI DELLA TERAPIA DELLE VVC

- Ottenere elevati tassi di eradicazione.
- Ridurre la frequenza di recidive
- Indurre bassi tassi di resistenza.
- Rendere il trattamento accettabile (compliance).
- Contenere i costi in modo opportuno.
- Trattamenti di breve durata
- Alte concentrazioni nel sito di azione
- Sicurezza
- Neutrale verso la flora lattobacillare.

TERAPIA VVC ACUTA

- La terapia con azoli topici od orali è molto efficace ed i risultati sono un miglioramento dei sintomi ed una negativizzazione delle colture nel 90% delle pazienti che terminano la terapia.
- L'uso topico è sicuro ed efficace ed è il solo utilizzabile in gravidanza
- Si prediligono i cicli di terapia di breve durata, perché ugualmente efficaci con maggiore compliance

TERAPIA IN GRAVIDANZA

Utilizzo esclusivamente di terapia locale con azoli

- - Clotrimazolo crema 1%
- - Clotrimazolo candele vaginali 100 mg
- - Miconazolo crema 2%
 - Miconazolo 200 mg ovuli, 1 ovulo per 3 giorni;
 - Miconazolo 100 mg ovuli ,1 ovulo per 7 giorni;

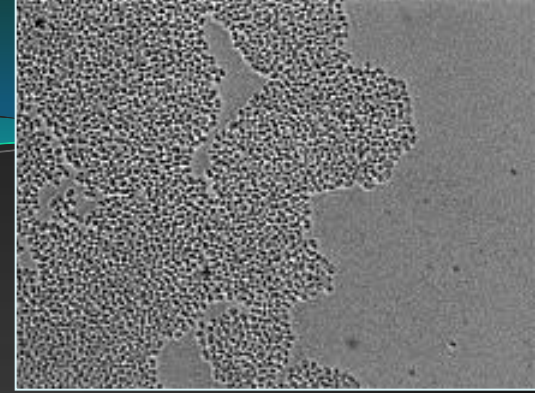
Nistatina candele vaginale 100,000 U, per 14 giorni

TERAPIA

Forme complicate

- Candida non albicans
- Ricorrente o recidivante

CANDIDA NON ALBICANS



- Alta percentuale di resistenza agli azoli
- La terapia deve essere prolungata:
 - Itraconazolo* 200 mg/die per 3 - 5 giorni
 - Fluconazolo 150 mg/die per 7 - 14 giorni
 - Azoli topici per 14 giorni
 - Acido borico* 300 mg/die per 14 giorni

*....attenzione alla C.Krusei per la sua resistenza intrinseca al fluconazolo ed al clotrimazolo

VVC COMPLICATA/SEVERA

- Trattamento topico con azoli per 7-14 giorni
- Trattamento sistemico con fluconazolo 100-150-200 mg in 3 dosi sequenziali (gg 1-4-7)
- Si è dimostrato che il trattamento con fluconazolo 150 mg in singola dose rispetto al trattamento con 3 dosi sequenziali è efficace, sebbene la terapia sequenziale garantisca maggiori benefici sia come risposta clinica che micologica.

RVVC

- 4 o più episodi, confermati colturalmente, nell'arco di 12 mesi
- 5-10% di donne apparentemente sane soffre di RVVC
- Nella maggior parte dei casi non è possibile individuare alcun fattore predisponente
- La risposta alla terapia con azoli è positiva nel 90% dei casi, ma a distanza di un mese il 20% circa delle donne ha un reperto microbiologico positivo per Candida

VVC COMPLICATA RICORRENTE

Fattori legati all'ospite

- Risposta infiammatoria delle cellule epiteliali vaginali di tipo non protettivo
- Ridotta attività nelle cellule epiteliali vaginali dei meccanismi antifungini
- Soggettività della soglia della carica micotica cui segue la risposta cellulo-mediata (scarsa risposta cellulo-mediata nelle donne con RVVC)
- Iperergia: sintomi non proporzionali alla carica micotica (nelle donne con RVVC vi è ridotta tolleranza alla Candida; bassa carica = sintomatologia elevata)

RVVC: PERSISTENZA o REINFEZIONE

2 teorie patogenetiche :

REINFEZIONE

- ✓ Ceppi esogeni
- ✓ Reservoir intestinale (10-70%)
- ✓ Ruolo del partner



RICADUTA o PERSISTENZA

- ✓ Incompleta eradicazione
- ✓ Fallimento della terapia
- ✓ RESERVOIR VAGINALE

RVVC

- 4 o più episodi all'anno (diagnosi colturale)
- Prelievi colturali : necessari per la conferma di Candida .

- VAGINA
- retto
- cavità orale
- Partner
 - solco balano prepuziale
 - cavità orale
 - liquido spermatico

VVC COMPLICATA RICORRENTE

Fattori di predisposizione generici studiati e rivelatisi significativi

- Uso eccessivo di zuccheri nella dieta
- Anamnesi personale positiva per atopie
- Uso di corticosteroidi topici, sistemici
- Uso eccessivo di assorbenti (eccessiva umidità)
- Vita sessuale

VVC COMPLICATA RICORRENTE

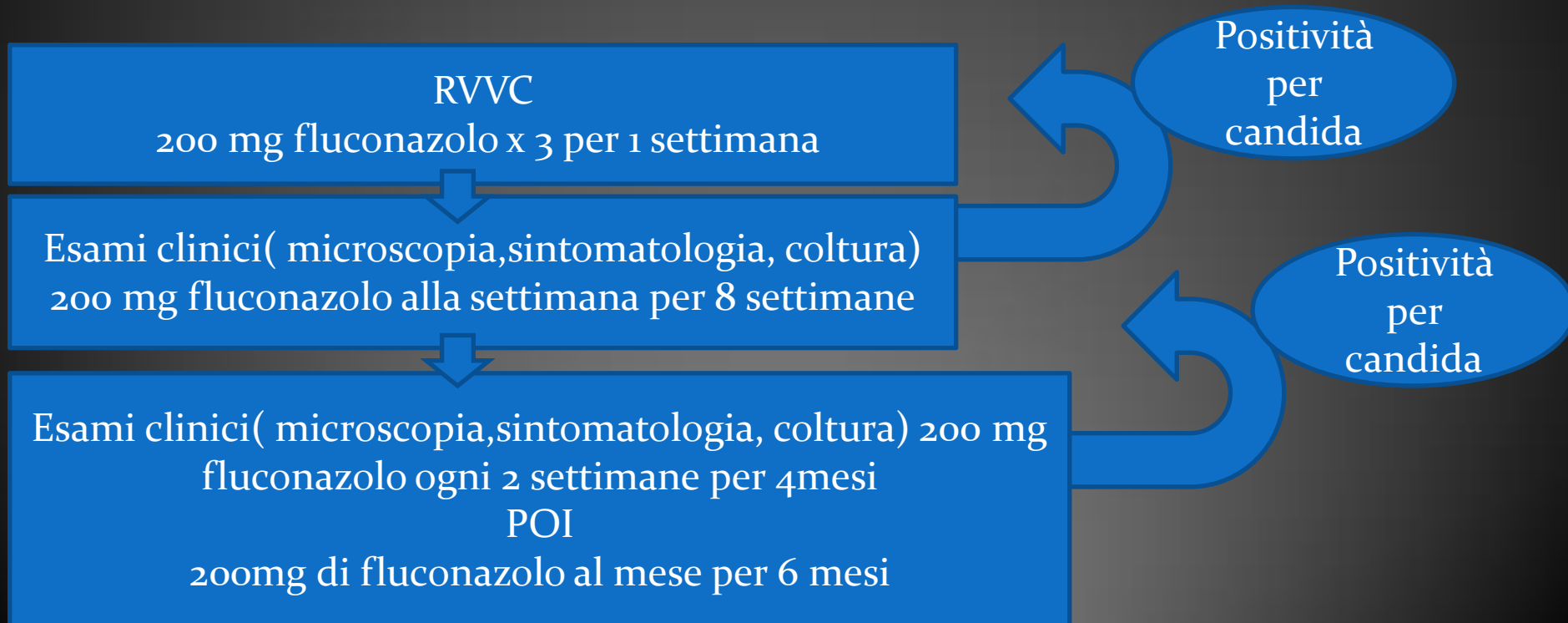
- Importante confermare la diagnosi
- Agire sui fattori predisponenti
- Trattare il partner sessuale
- METTERE IN ATTO UNA TERAPIA DI INDUZIONE ED UNA DI MANTENIMENTO

VVC COMPLICATA RICORRENTE

- TERAPIA DI INDUZIONE: 7/14 gg di terapia topica oppure terapia sistemica con fluconazolo 150 mg da ripetere dopo 3 gg
- TERAPIA DI MANTENIMENTO : Fluconazolo 100-150 o 200 mg 1 volta alla settimana per os per 6 mesi (terapia di scelta)
- Se non è possibile una terapia di mantenimento orale si può pensare a somministrazioni ripetute di terapia topica (es clotrimazolo 2 volte alla settimana per 6 mesi)

VVC COMPLICATA RICORRENTE

TERAPIA DI MANTENIMENTO: Lo studio ReCiDif ha dimostrato che dosi decrescenti di fluconazolo nella terapia di mantenimento della VVC ricorrente secondo tre step individualizzati in base alla risposta alla terapia, era ben tollerato e determinava remissione nel 90% dei casi.



VVC

MANTENIMENTO

<i>Terapia orale</i>	fluconazolo	150 mg / sett. x 6 m.
	itraconazolo	400 mg il primo giorno del flusso per 6 mesi

RVVC

Terapia in acuto

- Agenti topici

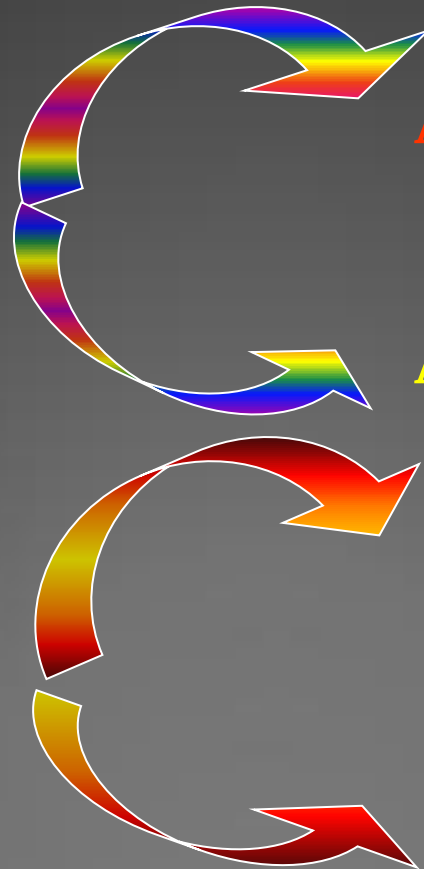
Acido borico

Azoli

- Agenti orali

Itraconazolo

Fluconazolo



VVC: CONSIDERAZIONI FINALI

- *VVC non complicata*
 - qualsiasi antimicotico con qualunque via di somministrazione
 - non si tratta il partner
- *RVVC*
 - rimozione dei fattori di rischio noti
 - terapia di coppia
 - terapia orale
 - mantenimento
- *Non albicans (specie se Krusei)*
 - itraconazolo long term
 - *acido borico*

Meccanismo d'azione degli azoli

- Gli antifungini azolici inibiscono la sintesi dell'ergosterolo bloccando l'azione dell'**enzima 14-alfa demetilasi** a livello del citocromo P450 (catalizza la tappa che porta la conversione del lanosterolo in ergosterolo)
- La membrana cellulare dei funghi possiede ergosterolo, composto analogo al colesterolo. L'assenza di ergosterolo nelle membrane cellulari dell'uomo, rendono questo composto il bersaglio più comune della terapia antimicotica. L'assenza o la ridotta presenza dell'ergosterolo nelle membrane fungine, comporta una instabilità osmotica e metabolica della cellula fungina, compromettendone la riproduzione e le attività infettive.

FLUCONAZOLO

- Di tutti gli azolici il fluconazolo è il farmaco di scelta per la terapia per via sistemica
- E' attivo su dermatofiti e lieviti
- Si accumula nello strato corneo ed ha una efficace distribuzione nei tessuti ginecologici
- Nessuna interferenza con il cibo, nessuna variazione di assorbimento con variazioni di pH gastrico
- Elevata biodisponibilità per os
- Cinetica lineare di assorbimento con concentrazioni plasmatiche di picco e AUC proporzionali alla dose.
- Eliminazione renale senza evidenze di metaboliti attivi

FLUCONAZOLO

- Emivita di 30 ore
 - Metabolismo epatico assente
 - Scarsa interazione con gli altri medicinali
 - Ottima tollerabilità e quindi ottima compliance
 - Somministrabile dal primo giorno di vita
 - No interazioni con CO
-
- L'Itraconazolo ha un metabolismo epatico molto più importante, l'assorbimento è influenzato dal pH, si lega alle proteine plasmatiche ed è meno biodisponibile, interagisce con molti farmaci, ha metaboliti attivi...

BORIC ACID

Sostanza conosciuta già ai tempi di antichi egizi che lo utilizzavano nei processi di mummificazione.

Le prime documentazioni sul suo utilizzo risalgono agli inizi del 1800

BORIC ACID

The treatment mechanism remain unclear. Probably the mycostatic effect is due to its properties as a weak acide. The acid penetrates the cell wall and disrupt the cell membranes.

UTILIZZO NELLA PRATICA GINECOLOGICA PER IL TRATTAMENTO DELLE VULVOVAGINITI MICOTICHE

- ❑ Efficacia dimostrata sia nell' attacco acuto che nella prevenzione delle ricorrenze (specie nelle forme non albicans)
- ❑ Azione fungistatica e batteriostatica:

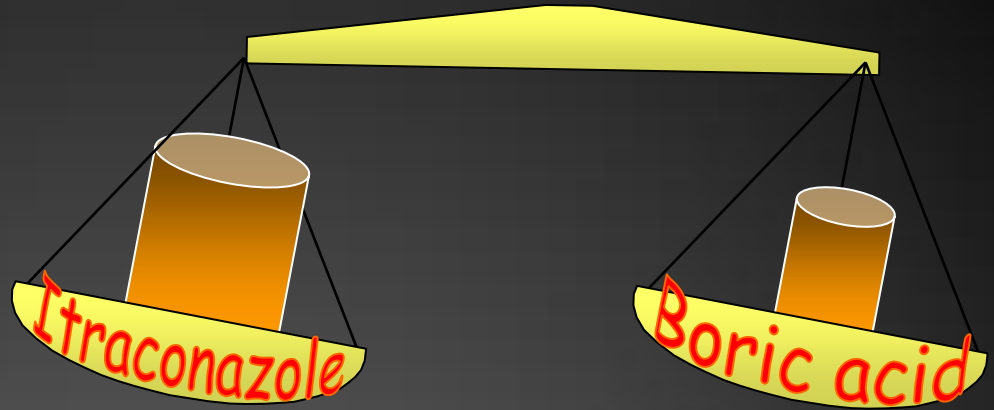
FORME ALBICANS: acido bórico 500 mg allo 0,4-0,5%,
distrugge fino al 90% dei ceppi micotici

FORME NON ALBICANS: efficacia > degli azoli

FORME RICORRENTI: elevata efficacia nel diminuire la
sintomatologia delle recidive e nel normalizzare l'ambiente
vaginale

Conclusioni

L'acido borico:



- Sicuro ed efficace quanto un antimicotico orale;
- Dotato di una percentuale di guarigione e risoluzione della sintomatologia pari a quella dell'itraconazolo



Trattamento con acido borico rappresenta una valida alternativa alla terapia orale di mantenimento

NOVITA' TERAPEUTICHE:

❖ LATTOFERRINA

❖ BETA GLUCANO

❖ PROBIOTICI

LATTOFERRINA

- Glicoproteina legante il ferro della famiglia della transferrina presente nei secreti dei mammiferi
- E' presente nei granuli dei polimorfonucleati e fa parte dell'immunità innata
- Stimola l'attività del lisozima
- Ha un ruolo fondamentale nelle difese dell'organismo e possiede attività antibatterica, antivirale ed antifungina.
- L'attività antifungina si esplica in particolare contro il genere Candida.

MECCANISMO D'AZIONE

- La lattoferrina sottrae ferro all'ambiente e quindi anche ai miceti, inibisce la replicazione della Candida, e interagendo con le sue strutture superficiali ne provoca la lisi.
- La somministrazione di lattoferrina per via orale associata all'applicazione locale di crema a base di lattoferrina è utile nel trattamento delle infezioni da Candida, per la sua spiccata attività immunomodulante con conseguente aumento delle difese antimicotiche

BETA GLUCANO

1-3Beta-Glucano è un polisaccaride presente in natura che si può trovare in una varietà di fonti naturali: oltre che dalle pareti cellulari del lievito *saccharomyces*, si possono estrarre svariati tipi di beta-glucano da funghi medicinali, avena, alghe marine e persino dall'interno delle pareti cellulari dei batteri.

Il fatto che la cellula macrofaga del sistema immunitario sia dotata di siti recettori per il beta-1,3D-glucano suggerisce la possibilità che il sistema immunitario associ l'individuazione di beta-1,3D-glucano alla presenza di un elemento patogeno. Questo è dovuto al fatto che il beta-glucano è un elemento costitutivo inerte dell'interno della parete cellulare di un'ampia gamma di batteri. Quindi, poiché il sistema immunitario associa l'individuazione di beta-1,3D-glucano come indice di una possibile infezione batterica non meglio definita, la cellula macrofaga del sistema, una volta individuata la presenza di beta-1,3D-glucano, produrrà un'attivazione immunitaria generalizzata non-specifica.

PROBIOTICI

Il Ministero della Salute definisce probiotici: *“quei microrganismi che si dimostrano in grado, una volta ingeriti in adeguate quantità, di arrivare vivi e attivi nell'intestino e di esercitare funzioni benefiche per l'organismo”*.

Le micosi come tutte le infezioni urogenitali originano molte volte dal tratto gastrointestinale, per opera di patogeni che infettano per via ascendente, partendo dall'ano, la vagina e la vescica, per cui, poiché intestino e tratto urogenitale sono strettamente correlati, la salute dell'intestino può influenzare la vagina e la vescica.

I lattobacilli utilizzati per la prevenzione e/o trattamento delle infezioni urogenitali devono avere:

❑ Adeguate attività antibatteriche, prima fra tutte la capacità di mantenere un ambiente acido vaginale ($\text{pH} < 4,5$), che consente la replicazione dei lattobacilli e la produzione di altre sostanze antibatteriche quali l'acido lattico, il perossido di idrogeno e la batteriocina.

❑ Offrire protezione nei confronti delle infezioni urogenitali producendo biosurfattanti in grado di ridurre la crescita dei microrganismi patogeni inibendo l'adesione dei batteri alle cellule epiteliali del tratto urogenitale.

❑ Co-aggregarsi con i patogeni bloccando l'adesione o spiazzando l'adesione dei microrganismi patogeni alle cellule epiteliali vaginali. In queste zone di aggregazione i lattobacilli concentrerebbero poi la produzione di sostanze nocive verso ad esempio la Candida o la Gardnerella vaginalis .

RISULTATI:

- E' certa la capacità dei lattobacilli Rhamnosus GR-1 e Fermentum RC-14 di modificare e mantenere una normale flora urogenitale.
- Sicuramente tale effetto è dose dipendente, lo studio dimostra che la dose di questi lattobacilli vivi assunti per via orale al giorno richiesta è $>10^8$.
- Il Lattobacillus rhamnosus GG, assunto per via orale, non è efficace nel modificare la flora urogenitale.
- La somministrazione giornaliera a donne sane di Lactobacillus rhamnosus GR-1 e di Lactobacillus fermentum RC-14 non ha dato effetti collaterali; ha invece portato ad un miglioramento della flora genitale con incremento della presenza di lattobacilli ed una diminuzione di batteri patogeni e lieviti.
- L'assunzione giornaliera di questi batteri probiotici costituisce un naturale, sicuro ed efficace metodo per stabilizzare la flora vaginale e diminuire il rischio di insorgenza di infezioni urogenitali.

Sostanze Naturali : Tea Tree Oil (TTO) olio essenziale di Melaleuca Alternifolia

Terpinen-4-olo è il principale principio attivo

Azioni (da studi in vivo e in vitro sulla Candida):

- Azione sulla permeabilità di membrana
- Aumentata clearance della Candida
- Alterazioni della cromatina
- Rallentamento della crescita
- Efficacia legata al tempo d'uso (azione fungicida)
- Efficacia sui ceppi sia sensibili che resistenti agli azolici
- TTO al 5% è ritenuto la dose efficace

E' in commercio in varie formulazioni (cps, gocce, preparati topici)

Mondello F., Cassone A.: ISS Rapporto 08/41

MondelloF.: BMC Infec. Dis. 2006; 6-158

Sostanze Naturali: Pseudowintera colorata

Polygodial è il principale principio attivo; è un sesquiterpene

Meccanismo di azione:

- danneggia la parete fungina
- altera la permeabilità di membrana

Efficacia (studiata in vivo e in vitro):

- È dose e tempo dipendente (azione fungicida)
- È stata comparata al miconazolo

Formulazioni:

- Polygodial + anetolo
- Polygodial purificato e titolato al 30% (nuovo Kolorex cps)

Naito Y., Marotta F.: Azione protettiva di un prodotto naturale contenente Polygodial ed. Minerva Medica 17-25 2003

Kubo I.: Polygodial, an antifungal potentiator J. Nat. Prod. 1988 51: 22-9

Altre sostanze naturali: Pompelmo agisce attraverso l'inibizione selettiva del citocromo CYP₃A₄; è il medesimo sito di azione di molti farmaci: anti batterici, antidepressivi, antifungini, antivirali, immunosoppressivi, anticoagulanti.

Attenzione alle interazioni con i farmaci; ne fa variare la biodisponibilità se assunto per OS

(1) BIF XIII n°3 2006



**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE**