

# PATOLOGIA INFETTIVA DELLA VAGINA

F. DE SETA, F. ROMANO, G. RICCI

## INTRODUZIONE

Le infezioni del basso tratto genitale femminile vengono indicate, nel loro complesso, con il termine generale di vulvovaginiti (VV). Secondo i dati forniti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, le infezioni vaginali colpiscono ogni anno circa 500 milioni di donne al mondo e rappresentano la prima causa di richiesta di consulto ginecologico. Una vulvovaginite si sviluppa quando viene perturbata la nicchia ecologica tipica del tratto inferiore genitale femminile, in cui coesistono, in equilibrio dinamico, microrganismi diversi.

Per molti anni l'ecosistema vaginale è stato considerato un'entità statica e omogenea costituita essenzialmente dal bacillo di *Döderlein* (o *Lactobacillus*), batterio Gram positivo anaerobio, e tutte le variazioni rispetto a tale quadro tipico erano considerate patologiche. Negli ultimi 10-15 anni, ci si è resi conto che in questa nicchia ecologica risiede un insieme di microrganismi in equilibrio dinamico tra esso e l'ambiente che lo ospita e la cui composizione subisce frequenti e notevoli mutamenti nel corso della vita di una donna risentendo principalmente delle variazioni fisiologiche dell'assetto ormonale, in particolare del livello circolante degli estrogeni. Si parla più semplicemente di microbiota vaginale.

Nelle donne sane in età fertile, l'ecosistema vaginale è costituito principalmente dal genere *Lactobacillus*, all'interno del quale le specie *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* e *L. gasseri* sono le più rappresentative. L'omeostasi fisiologica vaginale è il risultato di interazioni e sinergie tra i diversi microrganismi: i lattobacilli giocano un ruolo chiave nel mantenimento dell'ecosistema vaginale, impedendo e contrastando la crescita eccessiva dei microrganismi patogeni e opportunisti grazie ad alcuni meccanismi peculiari:

- Competizione con gli altri microrganismi per i nutrienti e l'adesione dell'epitelio vaginale.
- Riduzione del pH vaginale mediante la produzione di acidi organici, in particolare l'acido lattico che proviene dall'utilizzo del glicogeno prodotto dalle cellule vaginali.
- Produzione di sostanze antimicrobiche quali batteriocine e perossido d'idrogeno
- Regolazione del sistema immunitario locale.

È importante sottolineare come l'ecosistema vaginale vari, qualitativamente e quantitativamente, in funzione di numerosi fattori: età, menarca, fase del ciclo mestruale, gravidanza, infezioni, metodi contraccettivi, attività sessuale, assunzione di farmaci e igiene. I principali microrganismi in grado di sostenere infezioni in questo ambiente possono essere talora batteri anaerobi (*Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella spp.*, *Veillonella spp.*, *Mobiluncus spp.*), uropatogeni (*Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*), lieviti (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*), protozoi (*Trichomonas vaginalis*) e virus sessualmente trasmessi (HIV, *Herpes virus*). In termini di prevalenza, la Vaginosi Batterica (VB) è la patologia infettiva del basso tratto vaginale più comune. Seguono la vulvo-vaginite da *Candida* (VVC), la vaginite aerobia (VA) e la vaginite da *Trichomonas*.

## VAGINOSI BATTERICA

Gran parte della flora batterica vaginale di una donna sana è caratterizzata da una o due delle 20 specie di lattobacilli conosciute, per lo più *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* o *L. gasseri*. A regolare l'equilibrio biotico fisiologico sono proprio i lattobacilli, che difendono la mucosa genitale per competizione e attraverso la produzione di acido lattico, perossido di idrogeno e batteriocine. La microflora vaginale è inoltre un ecosistema dinamico, sensibile a influenze esogene ed endogene (ad es., antibiotici, farmaci topici, ormoni, contraccettivi, lavande vaginali, rapporti sessuali, condizioni socio-economiche, etnia, età, fumo, etc.).

La vaginosi batterica (VB) è una sindrome polibatterica dovuta a disbiosi, conseguente alla rottura di questo equilibrio della flora vaginale per *shift* del microbiota fisiologico lattobacillo-dominante ad un ambiente ideale per lo sviluppo di batteri patogeni, soprattutto anaerobi.

VB è la principale patologia infettiva del tratto genito-urinario inferiore femminile, colpendo, secondo recenti stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, fino al 40-60% delle donne in età fertile (18% in Italia), il 15-20% di quelle in gravidanza, con un rischio di recidiva del 25% ad 1 mese, 45% a 3 mesi e 75-80% a 6-9 mesi. Rappresenta la causa più

frequente di leucorrea maleodorante e *discomfort* vaginale. Tale condizione patologica origina dunque da un'alterazione della flora vaginale sostenuta da una crescita eccessiva di batteri anaerobi (quali *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides species*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella spp.*, *Mobilincus spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) con concomitante drastico calo del numero, se non addirittura scomparsa, di lattobacilli. Il calo di lattobacilli comporta l'aumento del pH vaginale senza segni di flogosi, mentre l'eccesso di microorganismi anaerobi causa un aumento della produzione di amine (putrescina, cadaverine e trimetilammina), che conferiscono un cattivo odore (tipo pesce) all'abbondante leucorrea bianco-grigiastra che talora ricopre le pareti vaginali. Sebbene la VB non sia considerata una malattia sessualmente trasmessa, l'attività sessuale rappresenta un fattore di rischio per l'acquisizione. Altri fattori di rischio, più frequentemente correlati alla VB, sono la razza nera, il fumo di sigaretta, l'uso di IUD, l'uso frequente di lavande vaginali, l'inizio precoce di rapporti sessuali, la promiscuità sessuale, l'omosessualità femminile. La VB, se non opportunamente diagnosticata e trattata, può avere un notevole impatto sulla salute: infatti, questa disbiosi può causare complicanze anche molto importanti, quali infezioni ad altri distretti dell'apparato genito-urinario, oppure sequele di tipo ostetrico, quali aborti spontanei nel 2° e 3° trimestre, rottura prematura delle membrane, parto prematuro, corion-ammionite, endometrite post-partum, basso peso del neonato e sepsi neonatale. La presenza di VB aumenta inoltre la suscettibilità alle infezioni sessualmente trasmesse: basti pensare che, nelle donne con VB, il rischio di trasmissione del virus HIV aumenta di circa 6 volte o che il tasso di positività per *Herpes simplex virus* di tipo 2 (HSV-2) e citomegalovirus (CMV) è significativamente superiore rispetto a quelle sane.

### Sintomatologia

La VB è spesso sottostimata o sottotrattata, essendo molto spesso asintomatica; viene pertanto individuata in occasione di esami di routine. Classicamente la VB si presenta con leucorrea bianco-grigiastra di consistenza quasi acquosa, spesso maleodorante (il cosiddetto *fishy odor* conseguente al rilascio di amine volatili quali cadaverina e putrescina) soprattutto in fase pre-mestruale, post-menopausale e post-coitale, assenza di lattobacilli, pH > 4,5 (Fig. 59-1).

### Diagnosi

La VB, talora, si risolve spontaneamente in 1/3 dei casi quando asintomatica, ma spesso assume i connotati di patologia cronica e ricorrente (vedi più avanti). Molti dei batteri associati alla VB nella vagina di donne sane si riscontrano in piccola quantità ed in equilibrio tra loro; per questo motivo la diagnosi è molto complessa. L'isolamento e l'identificazione mediante coltura di batteri come la *G. vaginalis* nella diagnosi di vaginosi batterica è inattuabile, perché determinerebbe un *over-treatment*.

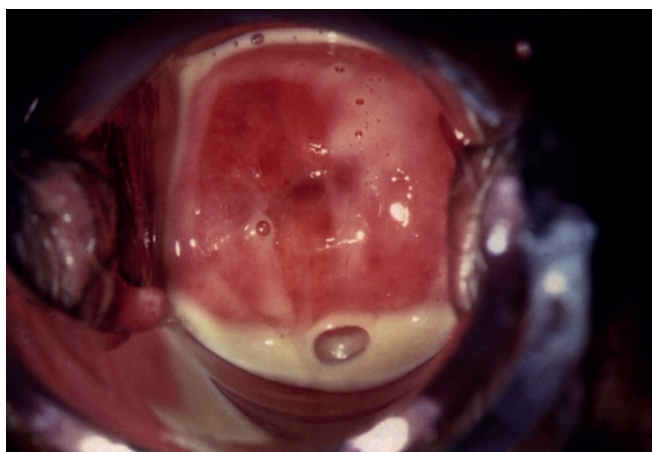


Fig. 59-1. Vaginosi batterica: leucorrea.

Attualmente, la diagnosi clinica è basata sulla presenza contemporanea di almeno tre dei seguenti quattro criteri di Amsel:

1. Secrezioni omogenee vaginali che ricoprono le pareti vaginali
2. pH vaginale > 4,5
3. Test al KOH positivo (sviluppo di *whiff odor*)
4. Presenza di *clue cells* all'osservazione a fresco (almeno il 20% del totale delle cellule epiteliali) (Fig. 59-2).

Il *gold standard* diagnostico è laboratoristico e rappresentato dalla colorazione di Gram delle secrezioni vaginali stemperate su vetrino. Tale esame è in grado di valutare la concentrazione relativa di lattobacilli, batteri Gram positivi e negativi anaerobi determinando un punteggio finale o score

- Vaginosi batterica presente quando il punteggio è compreso tra 7 e 10
- Si esclude la VB se il punteggio è compreso tra 0 e 3 (assenza di infezione)
- Un punteggio compreso tra 4 e 6 (score intermedio) è definito dismicrobismo inteso come modico sovvertimento della flora vaginale.

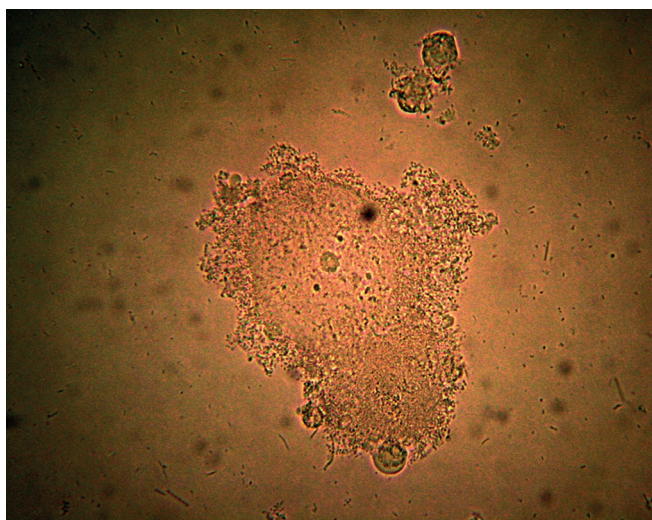


Fig. 59-2. Microscopia a fresco (ingrandimento 40 X): clue cell.

Sono stati descritti numerosi test nei casi in cui l'esame microscopico non è disponibile per la diagnosi di VB. *Affirm* VP III: usa l'ibridizzazione del DNA per individuare alte concentrazioni di *G. vaginalis*. Indagini biochimiche dirette che prevedono la ricerca dell'aminoprolinapeptidasi nell'essudato vaginale capace di rilevare alte concentrazioni di *G. Vaginalis* o la ricerca dell'enzima sialidasi mediante test cromogenico (OSOM BV Blue test). Quest'ultimo test è molto rapido ed ha una buona sensibilità e specificità. Rispetto ai criteri di *Amsel* ha una sensibilità dell'88% e specificità del 95%. *FemExam* è un test simile che rileva, attraverso due carte con indicatori, il pH vaginale, la produzione di amine e l'attività enzimatica.

### Trattamento (Tab. 59-1)

Una diagnosi tempestiva e una terapia adeguata possono consentire di evitare le suddette complicanze/sequela, oltre la problematica delle recidive e dei disagi che tale patologia infettiva comporta. Secondo le linee guida dei *Centers of Disease and Control and Prevention* (CDC) il trattamento è raccomandato nelle donne sintomatiche: posto che il lattobacillo è insensibile al metronidazolo, permettendo quindi una ricolonizzazione da parte di questo nonostante la terapia, tale farmaco è una prima scelta di fronte a VB. Considerando il possibile riscontro di resistenza al metronidazolo in alcuni casi di VB, nonché di *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* e in caso di *biofilm*, l'alternativa suggerita è la clindamicina. Soprattutto in caso di antibiotico-resistenza e/o cronicizzazione sembrano essere efficaci anche trattamenti con antisettici (clorexidina, povidone ioduro, perossido di idrogeno) e probiotici (nonostante evidenze contrastanti). Sia il metronidazolo che la clindamicina non sono controindicati in gravidanza, sebbene se ne consiglia l'uso dopo il 1° trimestre (a scopo pre-

**Tab. 59-1.** Regimi di trattamento raccomandato per VB dal CDC Atlanta 2015.

Metronidazolo 500 mg due volte al giorno per 7 giorni per os <i>oppure</i>
Metronidazolo gel 0.75%, un'applicazione vaginale (5 g), una volta al giorno per 5 giorni <i>oppure</i>
Clindamicina crema 2%, un'applicazione vaginale (5 g) prima di coricarsi per 7 giorni <i>oppure</i>
Clindamicina ovuli 100 mg, 1 ovulo alla sera per 3 giorni Regimi alternativi Tinidazolo 2 g orali al di per 2 giorni <i>oppure</i>
Tinidazolo 1 g al di per 5 giorni <i>oppure</i>
Clindamicina 300 mg orale ogni 12 ore per 7 giorni Metronidazolo 500 mg per os due volte al giorno per 7 giorni <i>oppure</i>
Metronidazolo 250 mg per os, 3 volte al giorno per 7 giorni <i>oppure</i>
Clindamicina 300 mg per os 2 volte al giorno per 7 giorni

cauzionale) e solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/benefico.

Molto discusso è lo *screening* con Gram delle gravide in assenza di sintomi, invece meritevole di screening diagnostico potrebbero essere, a prescindere dalla sintomatologia, quelle gestanti con storia di *outcomes* ostetrico progressi sfavorevoli (precedente parto pretermine o pProm, pregresso aborto tardivo, ecc).

L'efficacia a breve-medio termine dell'antibioticoterapia è piuttosto elevata (tassi di guarigione del 48-85% dopo 4 settimane di trattamento). Tuttavia, il tasso di eradicazione dell'infezione a lungo termine è basso: la VB recidiva entro 3 mesi dall'inizio della terapia antibiotica nel 40% delle donne ed entro 6 mesi nel 50%. Le cause dell'elevato tasso di recidiva della VB sono:

1. Diagnosi errata
2. Trattamento inadeguato (posologia o durata del trattamento)
3. *Compliance* non adeguata al trattamento
4. Presenza in vagina di ceppi patogeni, soprattutto anaerobi, con caratteristiche di farmacoresistenza
5. Reinfezione attraverso rapporto orale o anale.

Altre problematiche correlate all'antibioticoterapia potrebbero essere effetti indesiderati, come, ad esempio, la vulvovaginite da candida, soprattutto dopo terapia con clindamicina (fino al 15-20% dei casi). Probiotici orali o vaginali, antisettici topici (ad es., clorexidina), possono rappresentare delle valide alternative ai trattamenti antibiotici convenzionali.

### VULVOVAGINITE DA CANDIDA

La candidosi vulvo-vaginale (VVC) è una micosi causata da *Candida spp.*, ritenuta essere la seconda causa più comune di vaginite dopo la VB. Interessa generalmente vagina e vestibolo, estendendosi esternamente a labbra minori, labbra maggiori e zona perineale. Tale lievito può appartenere alla fisiologica flora umana e colonizzare mucose genitali, urinarie, respiratorie e gastrointestinali, cavo orale compreso, unghie, cuoio capelluto e pelle più in generale, comportandosi da innocuo commensale, ma con un intrinseco potenziale patologico di tipo opportunistico.

Le infezioni micotiche del tratto genitale sono attribuibili prevalentemente a miceti appartenenti al genere *Candida* e comprendente 150 specie, di cui circa 10 sono patogene per l'uomo. Alcune di esse, in particolare la *Candida Albicans*, sono abituali commensali della cute e delle mucose. Anche altre specie possono essere isolate nel 20% circa delle donne in età fertile, sane e asintomatiche.

Il viraggio in senso patogeno dipende sostanzialmente dall'ospite, i cui molteplici cambiamenti possono rompere quell'equilibrio tamponante l'azione dannosa della *Candida*, scatenando una manifestazione patologica generalmente locale e, in casi di immunodeficienza, un'infezione sistemica. La VVC dunque, pur essendo comunemente inclusa nelle MST a causa della sua possibile trasmissibilità, andrebbe più correttamente definita come un'infezione

opportunistica di origine endogena. L'infezione causata da *Candida* colpisce il 70-75% delle donne almeno una volta durante la vita ed il 40-50% di queste andrà incontro ad almeno una recidiva. Circa il 5-8% di queste donne, invece, lamenterà candidiasi vulvo-vaginale ricorrente (RVVC), definita come 4 o più episodi di candida comprovati da esame microbiologico in 12 mesi. Circa il 70-80% delle vulvovaginiti da *Candida* hanno come agente eziologico la *Candida Albicans*. Dagli anni Ottanta in poi si è assistito a un progressivo aumento di infezioni da specie *non-albicans*, nel 20% delle VVC è stata isolata la *C. glabrata*, nel 10% la *C. krusei* e/o *C. tropicalis*, mentre le altre specie (*C. pseudotropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. rugoso*, *C. parapsilopsis*) sono isolabili in meno dell'1% dei casi. Il meccanismo mediante il quale la *Candida* determini infiammazione e colonizzazione non è stato ancora stabilito, ma fattori di rischio predisponenti al passaggio da uno stato di commensalismo ad uno di patogenicità del micete includono: l'uso prolungato di antibiotici o cortisonici, malattie immunodepressive o condizioni croniche talora debilitanti quali diabete mellito, HIV, l'abitudine ad indossare a lungo indumenti bagnati, a fare docce frequenti o l'uso di lavande vaginali.

### Sintomi

Posto che la presenza del fungo a livello vaginale non sia necessariamente indicativa di vulvo-vaginite, poiché la colonizzazione è per definizione asintomatica, la diagnosi di quadro patologico e conseguente scelta di trattamento si fondano in primo luogo su elementi clinico-anamnestici, supportati quindi dai riscontri microscopici, di coltura o laboratoristici molecolari da prelievo locale.

Le manifestazioni più comuni della VVC sono date da prurito vulvare, perdite vaginale di tipo *cottage-cheese-like*, bruciore, dispareunia, disuria, irritazione con eritema, edema e fissurazioni in sede. Donne asintomatiche non hanno alcuna indicazione al trattamento (Fig. 59-3).



Fig. 59-3. Vulvite da *Candida albicans*.

Nonostante il concetto di infezione opportunistica sembri racchiudere una sfumatura di passività, ad oggi sono stati identificati altrettanti meccanismi attivi da parte del patogeno, definiti fattori di virulenza. Questi includono: adesione a cellule epiteliali e *devices* medici (ad es., IUD) tramite adesine; produzione di enzimi idrolitici extracellulari capaci di penetrare e distruggere i tessuti dell'ospite; formazione di ife; *switch* fenotipico; formazione di *biofilm*, ossia comunità strutturate di microrganismi adesi ad una superficie, le quali sono caratterizzate da una cooperazione genetico-metabolica che incrementa la sopravvivenza del patogeno in un ambiente ostile. Dimostrata è la coesistenza di differenti microrganismi all'interno del *biofilm*: si riporta in particolare l'associazione d'interesse *Candida*-batteri della VB, tale da richiedere strategie multifarmacologiche complesse in modo da non selezionare ceppi resistenti.

### Diagnosi

Il *gold standard* nella diagnosi di infezione vulvovaginale micotica è rappresentato dall'esame colturale delle secrezioni vaginali che ha una sensibilità del 90%. Tuttavia, nella pratica clinica un accurato esame clinico associato alla lettura al microscopio dell'esame a fresco permettono una veloce diagnosi dell'infezione e, quindi, una precoce terapia mirata. L'esame microscopico a fresco delle secrezioni vaginali trattate con soluzione salina permette l'individuazione diretta del micete, del quale si possono riconoscere le spore e, in caso di *C. albicans*, anche la forma germinativa (ife). L'esame ha una sensibilità del 40% che aumenta fino al 60% se al preparato si aggiungono due gocce di KOH al 10% che digerisce i materiali nucleici cellulari. All'osservazione microscopica possiamo evidenziare le due forme fenotipiche di *Candida*, la blastospora (cellula rotondeggiante o ovale, singola o unita a due a due spesso in via di moltiplicazione per gemmazione) e la pseudoifa (filamenti tubuliformi caratteristici) (Fig. 59-4 e 59-5).

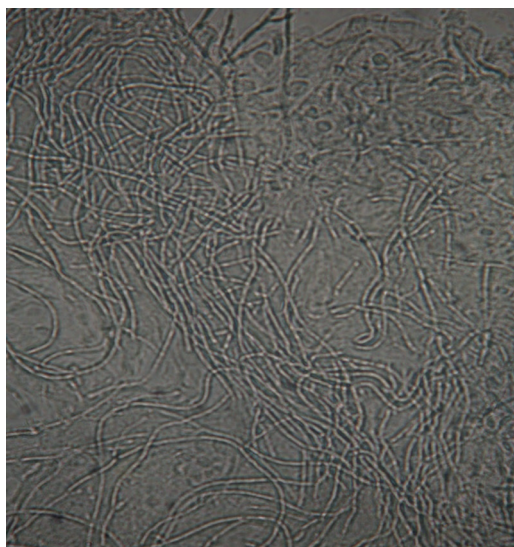
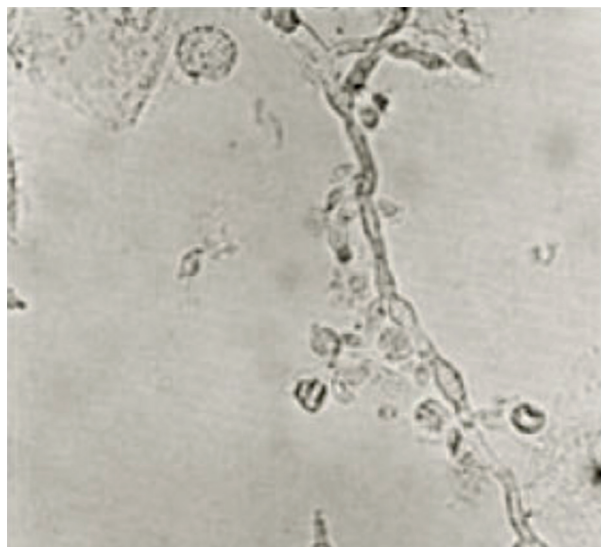


Fig. 59-4. Microscopia a Fresco Ingrandimento 40 X Iife di *Candida albicans*.



**Fig. 59-5.** Microscopia a fresco (ingrandimento 40X): Ife e spore di *Candida albicans*.

Il pH vaginale è nella norma ( $< 4,5$ ). La sensibilità della colorazione GRAM è del 65% e permette di valutare la presenza di *Candida*, oltre che di valutare nell'insieme il microbiota vaginale e, nell'uomo, la qualità e quantità di flora batterica presente.

Affinché il prelievo vaginale risulti idoneo, è necessario che la paziente si attenga ai seguenti accorgimenti:

- Non deve essere in periodo mestruale
- Non deve eseguire irrigazioni vaginali nelle 24 ore precedenti l'esame
- Deve aver cessato qualsiasi intervento antimicotico locale o generale da almeno 7 giorni
- Deve evitare i rapporti sessuali nelle ultime 48 ore.

Vi sono inoltre test rapidi che consentono in pochi minuti la diagnosi di infezione da *Candida* grazie alla capacità di identificare nelle secrezioni vaginali la perossidasi alcalina, un enzima specifico dei miceti. In alternativa, si ricerca l'antigene di *Candida*. Tuttavia, la negatività di questi test in caso di sospetto clinico rende indispensabile l'esame colturale.

## Trattamento

In base alla classificazione clinica stilata dal CDC di Atlanta (2015), basata sulla frequenza e sulla severità dell'infezione, sul tipo di patogeno coinvolto e sullo stato immunitario della paziente, esistono 2 forme di vaginite: quella non complicata e quella complicata. Le forme non complicate rappresentano il 90% di tutte le VVC e, in genere, rispondono a tutti gli schemi terapeutici a breve termine (1-7 giorni), sia locali che sistemici, con una rapida risoluzione della sintomatologia (48-72 ore) e una negativizzazione della coltura nell'80-90% delle pazienti che portano a termine la terapia.

In quadri *severi* o con *recidive sporadiche*, una dose ripetuta di fluconazolo 150 mg a breve termine dopo 3 giorni

(*short therapy*) consente di ottenere gli stessi risultati di una terapia di maggior durata (7-10 giorni).

Le forme complicate presentano una sintomatologia più severa e comprendono le forme ricorrenti e le forme sostenute da specie di *Candida non albicans*; in genere, affliggono pazienti con fattori di rischio ben noti, quali diabete mellito scompensato, immunodepressione, terapie antibiotiche a lungo spettro protratte nel tempo.

Le forme ricorrenti necessitano di uno schema terapeutico complesso e personalizzato, che consiste essenzialmente in un primo attacco farmacologico prolungato (14 giorni) con qualsiasi tipo di azolo per os o per via topica, seguito da una terapia di mantenimento variabile da 3 a 6 mesi.

Le forme sostenute da specie di *Candida non albicans* possono essere resistenti agli azoli; il ricorso in questi casi all'acido borico locale rappresenta sicuramente un valore aggiunto in termini di *cure-rate*. Le VVC in gravidanza devono essere curate con azoli topici data la controindicazione degli antimicotici orali (Tab. 59-2).

Promettente è il ruolo dei probiotici (orali o vaginali) quali adiuvanti alla terapia antimicotica o come agenti di prevenzione nei trattamenti profilattici delle recidive micotiche. Il trattamento con agenti topici è rivolto al partner unicamente se soffre di balanopostite.

## VAGINITE AEROBIA

La vaginite aerobia (VA), come entità nosologica propria, ha un'origine relativamente recente. Donders la descrisse per la prima volta poco più di dieci anni fa, nel 2002, come un'alterazione della flora vaginale accompagnata da una reazione infiammatoria locale e una risposta immunitaria notevole che la contraddistingue dalla Vaginosi Batterica (VB), caratterizzata dall'assenza di risposta infiammatoria locale. Inoltre, la flora microbica nella VB è caratterizzata, per lo più,

**Tab. 59-2.** Regimi di trattamento di VVC non complicata (sintesi tratta da CDC Atlanta 2015).

### Farmaci da banco

Azoli topici in crema, ovuli candele vaginali

### Farmaci soggetti a prescrizione (regimi raccomandati)

Clotrimazolo 1% crema per 7-14 giorni

oppure

Clotrimazolo 2% crema 5 g intravaginale per 3 giorni

oppure

Miconazolo 2% crema vaginale 5 g per 7 giorni

oppure

Miconazolo 4% crema 5 g intravaginale per 3 giorni

oppure

Miconazolo 100 mg ovuli vaginali per 7 giorni

oppure

Miconazolo 200 mg ovuli vaginali per 3 giorni

oppure

Prescrizione agenti intravaginali: Butoconazole crema vaginale 2% in singola applicazione

Prescrizione agenti orali: Fluconazolo 150 mg orale in singola dose

da una crescita di batteri anaerobi (*Gardnerella vaginalis*, *Mobilunucus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, ecc.); nella VA si riconoscono unicamente commensali aerobi come: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *group B streptococcus (GBS)* e enterococchi. L'interesse verso questa patologia è connesso soprattutto alle implicazioni che la VA può avere in gravidanza, quali parto pretermine o corionamnionite, o il suo ruolo nelle vulvovaginiti ricorrenti. È considerata una vulvovaginite a trasmissione non sessuale. Nel 10-20% dei casi è possibile trovare un quadro misto di VA e VB. Similitudini e differenze rispetto alla VB, nonché la possibile confusione e sovrapposizione diagnostica, supporterebbero la necessità di studi più attenti a definire il ruolo distinto dei due profili di malattia.

### Sintomi

La sintomatologia clinica della vaginite aerobia è la conseguenza della risposta infiammatoria locale. Vi sono leucorrea abbondante e giallastra, eritema vulvo-vaginale, bruciore e spesso dispareunia (Fig. 59-6). Possono essere presenti anche piccole ulcerazioni che aumentano il rischio di trasmissione di HIV.

### Diagnosi

La diagnosi si basa unicamente sulla microscopia a fresco. Vengono pertanto individuati criteri a cui si associano dei punteggi. Il punteggio 0 è assegnato all'assenza del criterio diagnostico, 1 punto se il criterio è moderatamente presente e 2 se è severo. Il primo criterio che deve essere considerato è il grado lattobacillare (GLB).

GLB I – La flora vaginale è predominata dalla presenza dei lattobacilli con l'assenza o la poca rappresentazione di batteri (Fig. 59-7).



Fig. 59-6. Vaginite aerobia.

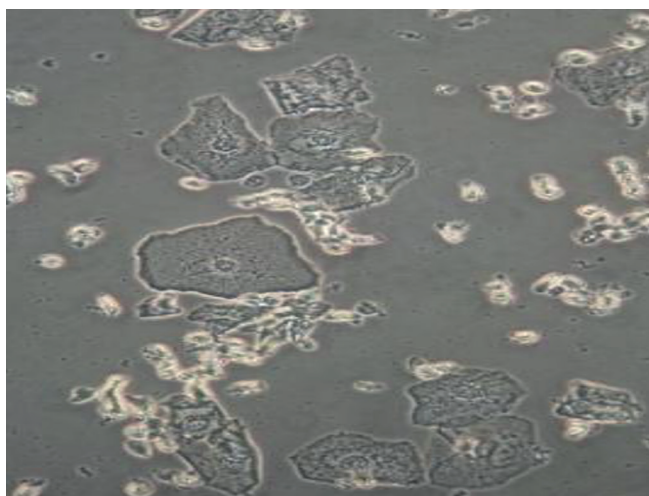


Fig. 59-7. Microscopia a fresco (ingrandimento 40 X): leucociti.

GBL II – Costituisce un gruppo intermedio dove, oltre ai lattobacilli, sono presenti altri batteri; nel grado IIa la flora batterica è in rapporto minore rispetto a quella lattobacillare, mentre nel gruppo IIb i batteri sono in rapporto maggiore rispetto ai lattobacilli. Nel GBL III la flora lattobacillare è completamente sostituita da batteri quali cocchi, coccobacilli anaerobi o piccoli bacilli. I gradi GLB I e GLB IIa vengono considerati fisiologici ed associati ad un punteggio di 0, al grado GBL II b e GLB III si danno rispettivamente 1 e 2 punti. Il secondo criterio considerato nella diagnosi è il numero proporzionale dei leucociti. Se ci sono più di 10 leucociti per cellula epiteliale per campo viene assegnato 1 punto; se c'è una media maggiore di 10 leucociti per cellula epiteliale, 2 punti. Nel terzo criterio viene valutata l'attività lisosomiale dei leucociti. Se il leucocita è tondo e rigonfio, con i lisosomi aggrovigliati, d'aspetto granuloso, viene definito leucocita tossico. Se la proporzione di leucociti tossici rispetto al totale dei leucociti è più del 50%, viene assegnato un punteggio di 1, se è maggiore del 50% viene assegnato un punteggio di 2.

Come quarto criterio viene considerata la flora di *background*: se le cellule epiteliali sono lisate e sono visibili nuclei nudi o detriti cellulari, viene assegnato un punteggio di 0; se la forma dei lattobacilli appare molto grossolana o si riscontrano piccoli bacilli, viene assegnato un punteggio di 1; se si evidenziano cocci singoli o incatenati, il punteggio è 2.

Infine, al quinto criterio si associa la visione microscopica delle cellule parabasi: se sono visibili dall'1 al 10% (piccole, tonde con un nucleo grande e un citoplasma scuro), è assegnato 1 punto; se sono più del 10%, vengono conferiti 2 punti. Per porre diagnosi di VA si devono dunque sommare i punteggi parziali dei 5 parametri considerati e ottenere un punteggio come minimo superiore a 3, fino ad un massimo di 10 punti (VA score: < 3, nessun segno di vaginite aerobia; 3-4 VA lieve, 5-6 VA moderata, ≥ 6 VA severa o "vaginite infiammatoria desquamativa"). I criteri diagnostici sono riassunti nella Tabella 59-3.

Tab. 59-3. Criteri diagnostici di vaginite aerobia.

VA SCORE	GRADI DI LATTOBACILLI (GLB)	NUMERO DI LEUCOCITI	PROPORZIONE DI LEUCOCITI TOSSICI	FLORA DI BACKGROUND	PROPORZIONE DI CELLULE PARABASALI
0	I e IIa	≤ 10/hpf	Nessuno o sporadico	Normale o citolisi	Nessuna o < 1%
1	IIb	>10/hpf e; ≤ 10/cellula epiteliale	≤ 50% dei leucociti	Piccoli bacilli colimorfi	≤ 10%
2	III	> 10/cellula epiteliale	> 50% dei leucociti	Cocchi singoli o catene	>10%

Hpf = high-power field (400X ingrandimento). VA score: < 3, nessun segno di vaginite aerobia; 3-4 VA lieve, 5-6 VA moderata, ≥ 6 VA severa (l'ultimo gruppo ricorda la "vaginite infiammatoria desquamativa").

## Trattamento

La letteratura consiglia, nelle pazienti ginecologiche, l'uso di antibiotici topici come la kanamicina o il cloramfenicolo che risultano efficaci contro le *Enterobacteriaceae* e parzialmente inattive contro la flora vaginale commensale. Nelle forme lievi si possono utilizzare antisettici locali a base di clorexidina o povidone iodato. Clindamicina (topica o preferibilmente orale) sembra una buona strategia per il trattamento della VA in gravidanza.

## TRICOMONIASI

Il protozoo *Trichomonas vaginalis* è un parassita del tratto genito-urinario umano, al di fuori del quale non sopravvive a lungo. È generalmente riscontrato a livello di vulva, vagina, cervice e uretra, nonché raramente a carico delle vie respiratorie.

In base alle condizioni fisico-chimiche dell'ambiente circostante assume un aspetto differente. È dotato di motilità grazie a cinque flagelli, quattro posti anteriormente e uno incorporato all'interno di una membrana ondulante, mentre l'assostilo ne permette l'ancoraggio alle cellule epiteliali vaginali.

Parassita obbligato, non ha la capacità di sintetizzare molte macromolecole, motivo per il quale fagocita batteri, cellule epiteliali vaginali, spermatozoi ed eritrociti e acquisisce il ferro, fondamentale per la sua regolazione genica, dall'ambiente circostante.

Il preciso processo patogenetico non è ancora del tutto chiaro e si ipotizza siano diversi i meccanismi coinvolti quali capacità di mutare morfologia, citoadesione, emolisi, escrezione di fattori solubili come proteinasi extracellulari e *Cell Detaching Factor* (CDF), interazione con la flora residente, nonché riduzione della componente lattobacillare e meccanismi di elusione del sistema immunitario dell'ospite.

Il *Trichomonas vaginalis* è l'agente eziologico prevalente delle malattie sessualmente trasmesse non virali. Nel 2008, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato 276.4 milioni di nuovi casi di *T. vaginalis* nel mondo, negli adulti con età compresa tra 15-49 anni.

Secondo il Bollettino Epidemiologico Nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS "Le Infezioni Sessualmente Trasmesse: aggiornamento dei dati dei due Sistemi

di sorveglianza sentinella attivi in Italia al 31 dicembre 2017.", volume 32, n. 6, giugno 2019), nel 2017 la prevalenza italiana di *T. vaginalis* è risultata dello 0,8%, nello specifico 0,6% tra gli uomini e 0,8% tra le donne.

I numeri reali risultano probabilmente sottovalutati a causa della possibile asintomaticità e della mancanza di obbligo di notifica.

Sebbene il *T. vaginalis* possa causare la tricomoniasi nelle donne, è una delle maggiori cause delle uretriti non gonococciche nell'uomo. L'infezione può essere asintomatica nel 50% delle donne e fino al 70-80% negli uomini. *T. vaginalis* è un protozoo mobile, ovoidale con la forma di una pera e flagellato (lunghezza di 10-20 μm). I flagelli sono responsabili del movimento del protozoo. L'epidemiologia del *T. vaginalis* è differente rispetto alle altre infezioni sessualmente trasmesse, raggiungendo un picco di incidenza tra i 40 e i 50 anni nelle donne; negli uomini la distribuzione dell'infezione non è stata studiata adeguatamente.

## Sintomi

Clinicamente la tricomoniasi può causare cerviciti, vaginiti ed uretriti acute o croniche. L'assenza di sintomi si presenta nel 10-50% dei casi nella donna e nel 70-100% dei casi nell'uomo, con una possibile persistenza fino a circa 12 mesi. Donne infette lamentano perdite vaginali maleodoranti, le quali nel 30% presentano consistenza schiumosa e colorazione giallo-verdastra. Fanno parte del comune corteo sintomatologico anche disuria, dispareunia, eritema esterno vulvare con irritazione e prurito. L'infezione uretrale nelle donne si presenta nel 90% dei casi, sebbene l'infezione esclusiva della via urinaria sia riscontrata in meno del 5% dei casi. Generalmente la sintomatologia è ciclica, con un peggioramento nel periodo mestruale a causa dell'elevata disponibilità di ferro *in loco*.

Alla visita con *speculum*, nel 2% si può inoltre apprezzare l'aspetto di "cervice a fragola", una costellazione di piccole petecchie (Fig. 59-8).

La malattia può condurre ad esiti avversi se associata alla gravidanza, maggior rischio di trasmissione e acquisizione dell'HIV. L'uomo è più spesso della donna asintomatico, ma può presentare secrezioni uretrali, disuria o dolore testicolare. La tricomoniasi può determinare sequele come epididimite e prostatite.

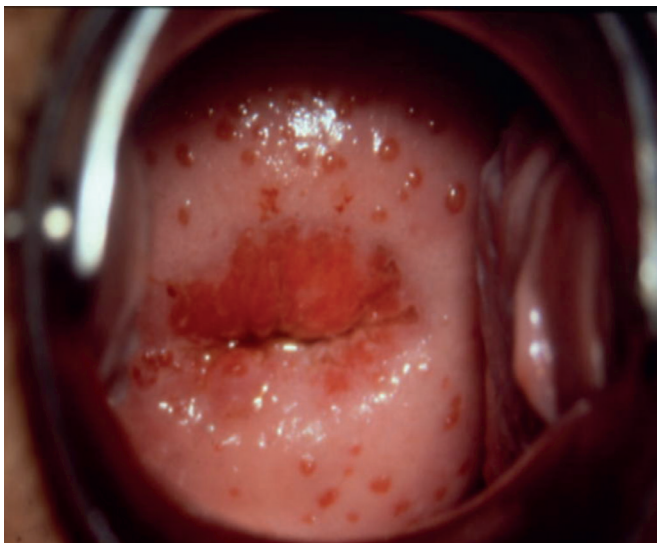


Fig. 59-8. Vaginite da trichomonas.

## Diagnosi

Ci sono 4 classi di test laboratoristici diagnostici: l'esame microscopico a fresco, l'identificazione dell'antigene specifico, la coltura e i test di amplificazione degli acidi nucleici (NAATs). L'esame microscopico a fresco consente di testare contemporaneamente la presenza delle *clue cells* e, quindi, di far diagnosi di vaginosi batterica. Il campione per l'allestimento del vetrino è costituito dall'essudato vaginale, ottenuto dalle pareti laterali e dal fornice posteriore al momento dell'esame con lo *speculum*. Il vetrino per l'esame diretto a fresco deve essere allestito immediatamente dopo il prelievo e dopo aver stemperato il campione in 0,5-1 ml di soluzione fisiologica per favorire la mobilitazione del protozoo. È un test ideale come prima linea, avendo un'altissima specificità ed una sensibilità del 60-70%. Il test microscopico può risultare falsamente negativo per tre ragioni:

- 1) Il *T. vaginalis* è sensibile alle alte temperature e perde la sua motilità 10 minuti dopo il prelievo;
- 2) Il protozoo ha misure piccole, sovrapponibili a quelle dei neutrofili spesso co-presenti, e, a causa della flogosi, può essere difficile l'identificazione.

3) La qualità del microscopio utilizzato per la diagnosi.

La FDA ha approvato un nuovo test rapido (*point-of-care*) per la diagnosi di trichomoniasi che utilizza la ricerca di antigeni specifici del protozoo l'OSOM Tv che utilizza il metodo dell'immunocromatografia capillare su strisce. L'OSOM ha una sensibilità più alta dell'esame microscopico a fresco ed il risultato del test è disponibile in pochi minuti. Questi test rapidi permettono un tempestivo trattamento; tuttavia, nella popolazione con bassa prevalenza della malattia, i falsi positivi rimangono numerosi. L'esame colturale è ancora considerato il *gold standard* per sensibilità e specificità, ma, per un risultato positivo, richiede una minima concentrazione di microrganismi. Il prelievo ottenuto deve essere immediatamente stemperato in un

Tab. 59-4. Regimi di trattamento raccomandato trichomoniasi.

Metronidazolo 2 g per os in singola dose  
*oppure*  
 Tinidazolo 2 g per os in singola dose  
 I pazienti devono evitare il consumo di alcool per 72 ore dopo la terapia con metronidazolo  
*In alternativa*  
 Metronidazolo 500 mg per os 2 volte al giorno per 7 gg

apposito terreno di coltura al fine di permettere l'analisi laboratoristica. Infine, anche le tecniche di biologia molecolare sono disponibili per la ricerca di specifiche porzioni di DNA o RNA. *L'affirm VPIII* (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) è un metodo automatizzato di ibridazione del DNA, che permette al clinico di ricercare in un unico campione vaginale *T. vaginalis*, lieviti e microrganismi responsabili della vaginosi batterica e ha una specificità del 99% e una sensibilità del 92%. I risultati si possono ottenere in 45 minuti. Purtroppo, i costi per quest'analisi restano ancora elevati. Per la diagnosi sono disponibili anche altri test di amplificazione degli acidi nucleici (NAATs), in attesa di validazione.

## Trattamento

La terapia della trichomoniasi è esclusivamente sistemica (preferibilmente orale), di coppia, non topica data la multidistrettualità dell'infezione. Il metronidazolo, 2 g per os in unica dose, guarisce fino al 95% delle donne al primo trattamento, purché anche i *partner* siano trattati simultaneamente. Qualora si manifesti resistenza clinica e microbiologica al metronidazolo, si può rendere necessaria la somministrazione del farmaco ad alte dosi o per più giorni. Farmaci alternativi sono l'ornidazolo o il tinidazolo. Il metronidazolo può causare leucopenia, reazioni all'alcol tipo *disulfuram* o superinfezioni da candida. È relativamente controindicato all'inizio della gravidanza, ma non è pericoloso per il feto dopo il primo trimestre. Il trattamento del partner sessuale è raccomandato ed avviene con le stesse modalità. I pazienti dovranno evitare rapporti sessuali fino al termine della terapia e della sintomatologia. Per le donne HIV positive è raccomandato l'uso di metronidazolo 500 mg 2 volte al giorno per 7 giorni (Tab. 59-4).

## Bibliografia

- Bohbot JM, Sednaoui P, Verriere F, et al. The etiologic diversity of vaginitis. *Gynecol Obstet Fertil* 2012; 40(10): 578-581.
- Centers for Disease Control and Prevention Department of Health and Human Services. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2015. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5912.pdf>; 5: 151.
- De Seta F, Guaschino S, Larsen B, Donders G, Andabati G. The infections of lower genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012; 2012: 926435.



- De Seta F, Schmidt M, Vu B, Essmann M, Larsen B. Antifungal mechanisms supporting boric acid therapy of *Candida* vaginitis. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63(2): 325-336.
- Donders GGG, Vereecken A, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Salembier G, Spitz B. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *Int J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 34-43.
- Donders GG, Zozzika J, Rezeberga D. Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(5): 645-657.
- Hirt RP, Sherrard J. *Trichomonas vaginalis* origins, molecular pathobiology and clinical considerations. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 28: 72-79.
- Hong E, Dixit S, Fidel PL, Bradford J, Fischer G. Vulvovaginal candidiasis as a chronic disease: diagnostic criteria and definition. *J Low Genit Tract Dis* 2014; 18(1): 31-38.
- Powell AM, Nyirjesy P. Recurrent vulvovaginitis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28(7):967-976.
- Schwebke JR, Muzny CA, Josey WE. Role of *Gardnerella vaginalis* in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model. *J Infect Dis* 2014; 210(3): 338-343.
- 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines – Bacterial Vaginosis <https://www.cdc.gov/std/tg2015/bv.htm>
- Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS* 2018;29(13): 1258-1272.
- Larsson PG, Fåhraeus L, Carlsson B, Jakobsson T, Forsum U. Predisposing factors for bacterial vaginosis, treatment efficacy and pregnancy outcome among term deliveries; results from a preterm delivery study. *BMC Womens Health* 2007; 7: 20.
- Donders GG, Vereecken A, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Salembier G, Spitz B. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG* 2002; 109(1): 34-43.
- Paavonen J, Brunham RC. Bacterial vaginosis and desquamative inflammatory vaginitis. *N Engl J Med* 2018; 379(23): 2246-2254.
- Haahr T, Jensen JS, Thomsen L, Duus L, Rygaard K, Humaidan P. Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: a prospective study in IVF patients. *Hum Reprod* 2016; 31(4): 795-803.
- Donders G, Bellen G, Rezeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG* 2011; 118(10): 1163-1170.
- Mendling W, Brasch J, Cornely OA, Effendy I, Friese K, Ginter-Hanselmayer G, Hof H, Mayser P, Mylonas I, Ruhnke M, Schaller M, Weissenbacher ER. Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). *Mycoses* 2015; 58 Suppl 1: 1-15.
- Farr A, Kiss H, Holzer I, Husslein P, Hagmann M, Petricevic L. Effect of asymptomatic vaginal colonization with *Candida albicans* on pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94(9): 989-996.
- Roberts CL, Rickard K, Kotsiou G, Morris JM. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open-label pilot randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Child-birth* 2011; 11: 18.
- Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, Hillier SL, Nugent RP, Thom EA, Ernest JM, Heine RP, Wapner RJ, Trout W, Moawad A, Leveno KJ, Miodovnik M, Sibai BM, Van Dorsten JP, Dombrowski MP, O'Sullivan MJ, Varner M, Langer O, McNellis D, Roberts JM; National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med* 2001; 345(7): 487-493.
- Kroon SJ, Ravel J, Huston WM. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. *Fertil Steril* 2018; 110(3): 327-336.

