

Le infezioni vaginali: ruolo dell'alterazione della flora lattobacillare nelle vaginiti aerobiche

S. POLIZZI, C. FALDUZZI, R. GIUCA, S.G. VITALE, R. IPPOLITO, G. GANGAROSSA, L.M.G. CALDACI, A. BELLIA, E. FRANZÒ, G. SCUDERI, A. CIANCI

RIASSUNTO: Le infezioni vaginali: ruolo dell'alterazione della flora lattobacillare nelle vaginiti aerobiche.

S. POLIZZI, C. FALDUZZI, R. GIUCA, S.G. VITALE, R. IPPOLITO, G. GANGAROSSA, L.M.G. CALDACI, A. BELLIA, E. FRANZÒ, G. SCUDERI, A. CIANCI

Le vaginiti infettive costituiscono un problema estremamente diffuso e comune nell'universo femminile. Basti pensare che il 75% delle donne manifesta almeno un episodio nel corso della vita e che di queste circa la metà va incontro ad almeno una recidiva. Il 5% delle donne in età adulta soffre addirittura di più episodi durante l'anno.

Gli agenti eziologici responsabili di tali condizioni sono estremamente diversi. Essi possono provenire dall'ambiente esterno, mediante i rapporti sessuali, oppure il più delle volte essere già localizzati all'interno dell'ospite in distretti come l'intestino o la stessa vagina dove, in condizioni fisiologiche, si comportano come innocui commensali.

La nostra review, prendendo in considerazione i dati disponibili in letteratura, descrive il compito fondamentale svolto dalla flora lattobacillare nel garantire la salvaguardia ed il benessere dell'ambiente vaginale, in particolare facendo riferimento alle vaginiti aerobiche che rappresentano una nuova entità nosologica ancora non del tutto chiarita.

SUMMARY: Vaginal infection: role of *Lactobacillus* flora's alteration in aerobic vaginitis.

S. POLIZZI, C. FALDUZZI, R. GIUCA, S.G. VITALE, R. IPPOLITO, G. GANGAROSSA, L.M.G. CALDACI, A. BELLIA, E. FRANZÒ, G. SCUDERI, A. CIANCI

Infectious vaginitis are an issue extremely widespread and common in the female universe, just think that 75% of women experienced at least one episode during their lifetime, that about half of these undergoes at least one relapse and 5% suffers even more episodes during the year.

The etiologic agents responsible for these conditions are very different. They may come from the outside, through sexual intercourse, or in most cases already they may be located within the host in districts such as the intestine or the vagina itself, where, under physiological conditions, they act as harmless commensals.

*Our review, taking into account the data available in literature, describes the preventive role of *Lactobacillus* flora in the protection of vaginal environment, in particular with reference to the aerobic vaginitis that represent a new entity nosological not yet fully clarified.*

KEY WORDS: Flora vaginale - Flora di Döderlain - Vaginiti infettive - Vaginiti aerobiche.
Vaginal flora - Döderlain flora - Infectious vaginitis - Aerobic vaginitis.

Introduzione

Gli organi genitali sono strutture complesse, ma perfette, capaci normalmente di difendersi da eventuali insulti patogeni grazie all'instaurazione ed al mantenimento di un fisiologico equilibrio al loro interno. Tale equilibrio è dovuto alla presenza di secrezioni va-

ginali particolarmente adatte alla sopravvivenza di batteri "benefici" chiamati Lattobacilli, che a loro volta condizionano attraverso vari meccanismi l'ambiente vaginale rendendolo ottimale per la loro sopravvivenza e per il benessere della donna.

Materiali e metodi

Dopo un'accurata ricerca effettuata su PubMed digitando le parole chiave "vaginal flora", "Döderlein flora", "infectious vaginitis", "aerobic vaginitis", sono stati selezionati gli articoli più significativi che da una

parte, secondo il nostro giudizio, descrivono al meglio la composizione ed i meccanismi che regolano fisiologicamente l'ambiente vaginale, dall'altra sottolineano invece il ruolo di primaria importanza svolto dall'alterazione della flora lattobacillare nella patogenesi delle infezioni vaginali, facendo riferimento in maniera particolare alla vaginite aerobica.

Discussione

Nell'ambiente vaginale, analogamente a quanto si osserva nel cavo orale e nell'intestino, convivono in equilibrio tra loro diversi microrganismi che nell'insieme costituiscono la *flora vaginale*.

In condizioni fisiologiche quest'ultima è principalmente costituita dai Lattobacilli (*L.*)Gram+ descritti per la prima volta nel 1892 da A. Döderlein, da cui prendono il nome.

Nella flora di Döderlein figurano diverse specie lattobacillari di cui le principali sono: *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. jensenii*, *L. crispatus*, *L. casei*, *L. cellobiosus*, *L. leichmanii*, *L. delbrueckii* e *L. salivarius* (1).

Essi possono essere paragonati a dei veri e propri guardiani dell'ecosistema vaginale in quanto, tappezzandone la mucosa, si oppongono attraverso diversi meccanismi sia alle aggressioni di patogeni esterni che all'eventuale eccessiva moltiplicazione di microrganismi residenti in vagina, che in condizioni fisiologiche fanno parte della normale flora commensale. In tal senso si può quindi affermare che i Lattobacilli costituiscono il principale sistema di difesa contro le infezioni.

Le funzioni svolte da tali batteri a livello vaginale sono molteplici e assolutamente fondamentali; essi, infatti, inibiscono la crescita e l'adesione dei patogeni, rilasciano sostanze antimicrobiche e mettono in atto il meccanismo di co-aggregazione.

Inibizione della crescita dei patogeni

I meccanismi grazie ai quali i bacilli di Döderlein si oppongono alla proliferazione batterica sono essenzialmente due: la produzione di acido lattico e di perossido di idrogeno.

Il glicogeno è una risorsa molto importante per l'ambiente vaginale la cui secrezione dipende dall'apporto estrogenico, per cui le sue concentrazioni variano in base alle fasi del ciclo mestruale ed alle diverse tappe che caratterizzano la vita di una donna. Attraverso il processo di fermentazione effettuato dai Lattobacilli, il glicogeno viene metabolizzato ad acido lattico che consente così di mantenere il pH vaginale intorno a 4-4.5, valore ostile alla crescita di al-

tri microrganismi potenzialmente patogeni. Uno studio recente ha dimostrato che più del 50% dell'acido lattico reperito in vagina è di forma isomerica D. Visto che le cellule umane sono in grado di sintetizzare solo la forma isomerica L, mentre i batteri possono produrre sia la forma D che la forma L, ne consegue che questi ultimi rappresenterebbero la principale fonte di acido lattico nell'ecosistema vaginale (2).

È importante precisare, però, che l'ambiente vaginale non è solo influenzato positivamente dalla produzione di acido lattico; infatti molti Lattobacilli sono anche produttori di perossido di idrogeno (H_2O_2), giocando un ruolo essenziale nell'equilibrio della flora vaginale. Basti pensare che il 96% delle donne sane possiede Lattobacilli H_2O_2 -produttori, mentre questi stessi Lattobacilli vengono isolati soltanto nel 3.5% delle donne affette da vaginosi batterica (3,4).

La tossicità del perossido di idrogeno è dovuta all'effetto ossidativo esercitato dalla stessa molecola o dai suoi metaboliti (OH e O_2^-) che inducono la morte cellulare danneggiando gli acidi nucleici, le proteine e le membrane inibendo così la crescita batterica, soprattutto delle specie catalasi-negative, non dotate cioè di azione detossificante (5).

Inibizione dell'adesione dei patogeni

Nel momento in cui la flora lattobacillare si lega stabilmente e tappezza la mucosa vaginale, il risultato finale sarà la costituzione di un vero e proprio biofilm che esercita un effetto barriera impedendo l'adesione ad altri microrganismi. In tal senso la fibronectina gioca un ruolo molto importante in quanto favorisce l'insediamento della flora endogena normale. I ceppi di Lattobacilli isolati in donne sane hanno dimostrato la capacità di aderire in maniera specifica alla fibronectina e questa adesione è tanto maggiore quanto più il pH diminuisce, in accordo con i valori di 4-4.5 normalmente osservati in vagina (6,7).

Rilascio di sostanze antimicrobiche

Le batteriocine sono proteine ad attività antimicrobica sintetizzate dai batteri, che agiscono attraverso il legame con recettori specifici posti sulla superficie cellulare, determinando così la destabilizzazione della membrana plasmatica attraverso la formazione di pori. Le sostanze ad azione antimicrobica proprie dei Lattobacilli sono moltissime e conosciute come: lactolina, acidolina, lactocidina, lactobacillina e acidofillina del *L. acidophilus*, lactobrevina del *L. brevis*, bulgarichina del *L. bulgaricus*.

Co-aggregazione

È definita come l'interazione tra due microrganismi di ceppo o specie diversa. Nell'ambiente vaginale questo meccanismo può instaurarsi tra i Lattobacilli e diversi patogeni, impedendo così a questi ultimi l'accesso ai recettori tissutali e quindi la loro adesione all'epitelio vaginale. Il processo di co-aggregazione è specifico per certi ceppi di lattobacilli, è stato infatti dimostrato che *L. acidophilus*, *L. gasseri* e *L. jensenii*, isolati dall'ambiente vaginale, co-aggregano con *C. albicans*, *E. Coli* e *G. vaginalis* (8).

Nella vagina, oltre alla flora di Döderlein sono fisiologicamente presenti anche batteri potenzialmente patogeni aerobi (*S. epidermidis*, *G. vaginalis*, *Enterococcus*, *E. Coli*) ed anaerobi (*Peptococcus*, *Prevotella*, *Mobiluncus*, *Ureaplasma*) e miceti come la *Candida*.

L'insieme di tutti questi microrganismi, in perfetto equilibrio tra loro, costituisce la flora vaginale. In questo equilibrio, i Lattobacilli rappresentano il 90% dei microrganismi totali, mentre la restante parte è costituita dai germi potenzialmente patogeni. Per cui, è proprio grazie al mantenimento di questo rapporto patogeni/non patogeni che i primi non riescono ad avere il sopravvento e quindi a dar luogo ad un'infezione.

Dalla pubertà alla menopausa però l'ecosistema vaginale non è statico, ma anzi subisce continue modificazioni legate sia alle naturali variazioni ormonali età-correlate, sia a fattori esterni. Questo processo quindi favorisce spesso la rottura del fisiologico equilibrio, consentendo la moltiplicazione dei patogeni fino a raggiungere e superare il numero dei lattobacilli. Ciò può avvenire in seguito a terapie e malattie debilitanti, modificazioni del pH, assunzione di antibiotici con uccisione dei Lattobacilli, uso di contraccettivi orali che alterano le secrezioni ed il pH, gravidanza, menopausa, ciclo mestruale, attività sessuale, abuso di igiene intima, ecc.

Nell'ecosistema vaginale la drastica riduzione dell'attività antagonista operata dalla flora di Döderlein nei confronti dei germi potenzialmente patogeni favorisce quindi l'intervento opportunistico di microrganismi alloctoni o autoctoni. Ha inizio così l'infezione!

La vaginite è probabilmente la condizione più comune per la quale una donna si rivolge all'attenzione del proprio ginecologo; costituisce un problema molto comune e diffuso. Infatti 75 donne su 100 manifestano almeno un episodio nel corso della vita e di queste circa la metà va incontro ad almeno una recidiva. Il 5% delle donne in età adulta soffre addirittura di più episodi nel corso dell'anno.

Con il termine "generico" di vaginite si intende una serie di affezioni, la cui eziologia può essere estrema-

mente varia, caratterizzate dallo sviluppo di un processo infiammatorio a carico della vagina con conseguente sintomatologia caratteristica.

La vaginite aerobica è una nuova entità nosologica ancora non del tutto chiarita, che rappresenterebbe secondo alcuni il 30% delle vaginiti sintomatiche diagnosticate. Il termine di "vaginite aerobica" è stato proposto per la prima volta da Donders nel 2002 per indicare una condizione caratterizzata dalla diminuzione dei Lattobacilli con aumento del numero di batteri aerobi di origine intestinale (*E. Coli* soprattutto, ma anche streptococchi, *Klebsiella*, *Proteus*) (9).

Si tratta di un'infezione batterica diversa dalla vaginosi, ma con patogenesi simile: in entrambe infatti vi è un'alterazione della normale flora vaginale, ma su questa base, anziché aumentare i batteri anaerobi, si osserva un'importante proliferazione di batteri aerobi intestinali.

In base alla concentrazione lattobacillare osservata, Donders *et al.* hanno realizzato una classificazione che permette di dividere le vaginiti aerobiche in tre gradi:

- I grado: flora normale con predominanza di Lattobacilli e scarsissima presenza di altri batteri;
- II grado: flora intermedia con riduzione della componente lattobacillare e presenza di altri batteri;
- III grado: flora anormale con netta prevalenza di altri batteri ed assenza di Lattobacilli (10,11).

Un'altra caratteristica distintiva è la presenza di elevate concentrazioni di leucociti e quindi di una franca infiammazione con conseguente sintomatologia, al contrario della vaginosi batterica che è invece praticamente asintomatica. Il quadro clinico della vaginite aerobica è infatti caratterizzato da: bruciore, prurito, disparsione, eritema della mucosa, perdite giallastre maleodoranti, ma senza il caratteristico odore di pesce della vaginosi. Il pH inoltre risulta molto più elevato, superando il valore di 6.

Ma perché in alcune donne si ha un aumento degli anaerobi ed in altre dei batteri aerobi intestinali? Questa domanda non ha ancora avuto una risposta. Si ipotizza un possibile ruolo svolto da alcune condizioni intestinali, come la stipsi ed il colon irritabile, che incrementando la quantità di batteri patogeni intestinali ne consentirebbero più facilmente il passaggio in vagina.

Nella maggior parte dei casi gli agenti eziologici responsabili sono stafilococchi ed enterococchi.

A proposito di *E. Coli*, ultimamente è stato particolarmente attenzionato il ruolo di questo batterio nelle infezioni vaginali. In base agli studi condotti risulta

che esso sia il responsabile della maggior parte dei casi di vaginite aerobica e che per eradicare la sua presenza sia necessaria non solo la terapia antibiotica (preferibilmente per via locale, in quanto associata a minori effetti collaterali ed alla riduzione del rischio di sviluppo di resistenza in altri organi), ma anche il ripristino della normale quantità di Lattobacilli ed il riparo dell'eventuale danno alla mucosa vaginale mediante l'uso di antiradicali (12).

In definitiva, la vaginite aerobica presenta dunque le seguenti caratteristiche:

- presenza di segni e sintomi di infezione vulvo-vaginale;
- flogosi ed eritema delle mucose;
- leucorrea giallastra, maleodorante ma negativa al KOH test;
- valori di pH notevolmente aumentati;
- mancata soddisfazione dei criteri di Amsel per la diagnosi di vaginosi;
- alterazione dell'ecosistema vaginale con netta riduzione dei Lattobacilli, senza aumento di germi anaerobi;
- costante presenza di batteri provenienti dal serbatoio intestinale.

Per quanto riguarda il trattamento, farmaci come il metronidazolo e la clindamicina, attivi sui germi anaerobi e quindi d'elezione per la vaginosi batterica, non trovano indicazione invece nella vaginite aerobica. Il farmaco che ha dimostrato maggiore efficacia sui batteri aerobi intestinali, in particolare su *E. Coli*, è la kanamicina somministrata per via vaginale. Quest'ultima, infatti, presenta diverse caratteristiche che le conferiscono il titolo di farmaco ideale per tale affezione:

- inefficacia verso i Lattobacilli, permettendo un rapido ripristino dell'ecosistema vaginale, evitando il rischio di sovrainfezioni micotiche;
- efficacia terapeutica nelle forme batteriche complicate da *Enterobacteriaceae*;
- possibilità di associare con metronidazolo nelle forme complicate da anaerobi.

Inoltre la kanamicina appartiene alla classe dei "vecchi antibiotici", quindi è un farmaco consolidato, sperimentato da anni e largamente diffuso, per questo associato ad elevata sicurezza.

Conclusioni

Le infezioni vaginali sono patologie molto comuni che influenzano fortemente la qualità di vita della donna, soprattutto in caso di manifestazioni frequenti.

L'approccio con la terapia antibiotica, previo isolamento del microrganismo responsabile, ha sicuramente una sua razionalità ed utilità, ma allo stesso tempo rappresenta un'arma a doppio taglio a causa della sua azione depletiva esercitata non solo sulle specie patogene, ma anche sulla flora lattobacillare, predisponendo così alla comparsa delle recidive.

I nuovi approcci terapeutici prevedono di associare al trattamento farmacologico classico la ricolonizzazione, mediante Lattobacilli esogeni.

In letteratura si parla infatti sempre più di ripristino della flora batterica vaginale o di prevenzione delle vaginosi e vaginiti attraverso l'uso di probiotici vaginali (13,14).

Molto probabilmente si eviterebbero numerosissime manifestazioni se si associasse l'assunzione orale o locale di Lattobacilli ogni qual volta venga prescritta una terapia antibiotica o anticoncezionale, in gravidanza, in menopausa o in caso di patologie debilitanti.

Molti Autori ritengono basilare associare alle terapie eradicanti ed al ripristino dei Lattobacilli carenti anche una terapia ristrutturante e riepitelizzante a base di antiradicali liberi (15), che sembrano avere un ruolo importante nell'impedire o riparare il danno cellulare inferto alle mucose. Fonti di tali antiradicali sono i vegetali (polifenoli e bioflavonoidi), le vitamine (vit. C, vit. E) ed i micronutrienti (selenio, zinco, rame, glutazione).

Bibliografia

1. Rogosa A, Sharpe M. Species differentiation of human vaginal lactobacilli. *J. Gen Microbiol* 1960;23:197-201.
2. Boskey E, Cone R, Whaley K, Moench T. Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. *Human Reprod* 2001;16:1809-13.
3. Hawes SE, Hiller SL, Benedetti J. Et al. Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections. *J. Infect Dis* 1996;174:1058-63.
4. Eschenbach D, Davick P, Williams B, Klebanoff S, Young-Smith K, Critchlow C, Holmes K. Prevalence of hydrogen peroxide-producing Lactobacillus species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J. Clin Microbiol* 1989; 27:151-256.
5. Zheng H, Alcorn T, Cohen M. Effects of H₂O₂-producing lactobacilli on *N. gonorrhoeae* growth and catalase activity. *J. Infect Dis* 1994;170:1209-15.
6. Nagy E, Froman G, Mardh P. Fibronectin binding of Lactobacillus species isolated from women with and without bacterial vaginosis. *J. Med Microbiol* 1992;37:38-42.
7. Boris S, Suarez J, Vazques F, Barbes C. Adherence of human vaginal lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. *Infect Immun* 1998;66:1985-9.
8. Boris S, Suarez J. Characterization of aggregation promoting factor from Lactobacillus gasseri, a vaginal isolate. *J. Appl Microbiol* 1997;83:413-20.

9. Donders GG, Vereecken A, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Salembier G, Spitz B. Definition of type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. BJOG. 2002 Jan; 109(1):34- 43.
 10. Donders GG: Definition and classification of abnormal vaginal flora. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol. 2007 Jun; 21(3):355-73.
 11. Donders GG, Desmyter J, Vereecken A. Vaginitis. N Engl J Med. 1998 May 21;338(21).
 12. Tempera G. Le infezioni della donna ed i molteplici ruoli di un patogeno: E. Coli. 81° Congresso SIGO Bologna, sett. 2005.
 13. Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. Cochrane Database Syst. Rev. 2009 Oct. 7(4).
 14. Reid G, Jass J, Sebulsky T et al. Potenzial use of probiotics in clinical practice. Clin Microbiol Rev 2003,16:658-72.
 15. Tempera G. Probiotici, antiossidanti ed ecosistema vulvo-vaginale. 30° Congresso Nazionale Società Italiana di Microbiologia 2002.
-