

17° Congresso Nazionale AGEO

AMBIENTE E SALUTE DELLA DONNA

Napoli, 21 - 22 Giugno 2017

Palazzo San Teodoro

Presidenti:

Rosa Ariviello

Riccarda Triolo



**Università degli Studi di
Napoli "Federico II"**
Centro di Sterilità ed Infertilità di Coppia
Prof. Giuseppe De Placido

Le infezioni genitourinarie: patogenesi e cura

Tiziana Pagano

Roberta Vallone

Dati epidemiologici

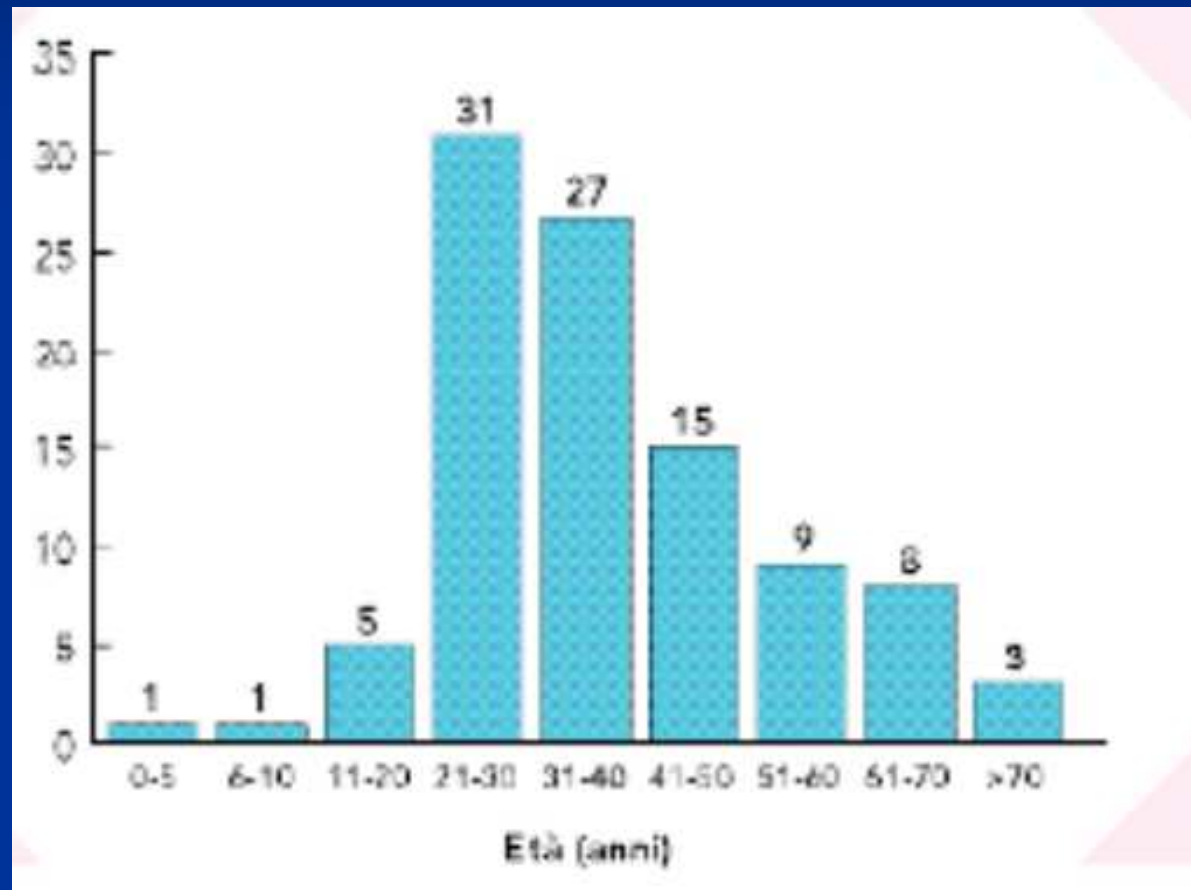
Etiopatogenesi

Strategie terapeutiche e preventive



- Vulvo-vaginiti e cistiti recidivanti costituiscono fino al 30% della richiesta di consulenza ginecologica e urologica femminile
- Il 25% della spesa terapeutica in ginecologia è investito in lavande vaginali e farmaci da banco proprio per la cura dell'igiene intima e delle vaginiti

Distribuzione per età delle affezioni vulvovaginali



Brachi *et al.*, 2000

Dati epidemiologici

Etiopatogenesi

Strategie terapeutiche e preventive

VULVOVAGINITI

Quali le cause?

Tipo di vulvovaginite	Cause
Vaginosi batterica	<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , specie di <i>Mobiluncus</i> , specie di <i>Bacteroides</i> (a esclusione di <i>Bacteroides fragilis</i>)
Vaginite aerobia	<i>Streptococco beta-emolitico</i> , <i>Escherichia coli</i>
Candidosi vulvovaginale	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida glabrata</i> , <i>Candida tropicalis</i> , <i>Candida krusei</i>
Trichomoniasi	<i>Trichomonas vaginalis</i>
Vaginite atrofica	Carenza estrogenica
Irritazione da agenti chimici	Saponi, prodotti per l'igiene intima (tamponi, assorbenti intimi, profilattici in lattice)
<i>Lichen planus</i> (di tipo desquamativo)	Lesioni ipercheratinizzate piatte pruriginose o dolenti; associato a lesioni vulvari e orali
Vaginite allergica	Sperma, irrigazioni vaginali, prodotti per l'igiene intima, tamponi, assorbenti intimi, profilattici in lattice o diaframmi, coloranti, inalazione di allergeni, esposizioni occupazionali
Corpo estraneo con o senza infezione o trauma	Tamponi, dispositivi per la contraccezione, ovuli vaginali, altro

Il 90% dei casi di vaginite è riconducibile a un'infezione microbica, il 60% di origine batterica, il 20% di natura micotica e il 10% da *Trichomonas vaginalis*.

Il rimanente 10% è determinato da fenomeni a eziologia non infettiva

CISTITI

Quali le cause?

Patogeni maggiormente responsabili

- ❖ E. coli e S. saprophyticus (prevalentemente)
- ❖ E. faecalis, S. agalactiae, K. pneumoniae (normalmente non presenti nella flora periuretrale ma che occasionalmente si trovano nelle forme non complicate)
- ❖ Stafilococchi Coagulasi Negativi, Corinebatteri e Streptococchi viridanti

Squilibrio della flora
intestinale -vaginale

Agenti patogeni

Menopausa

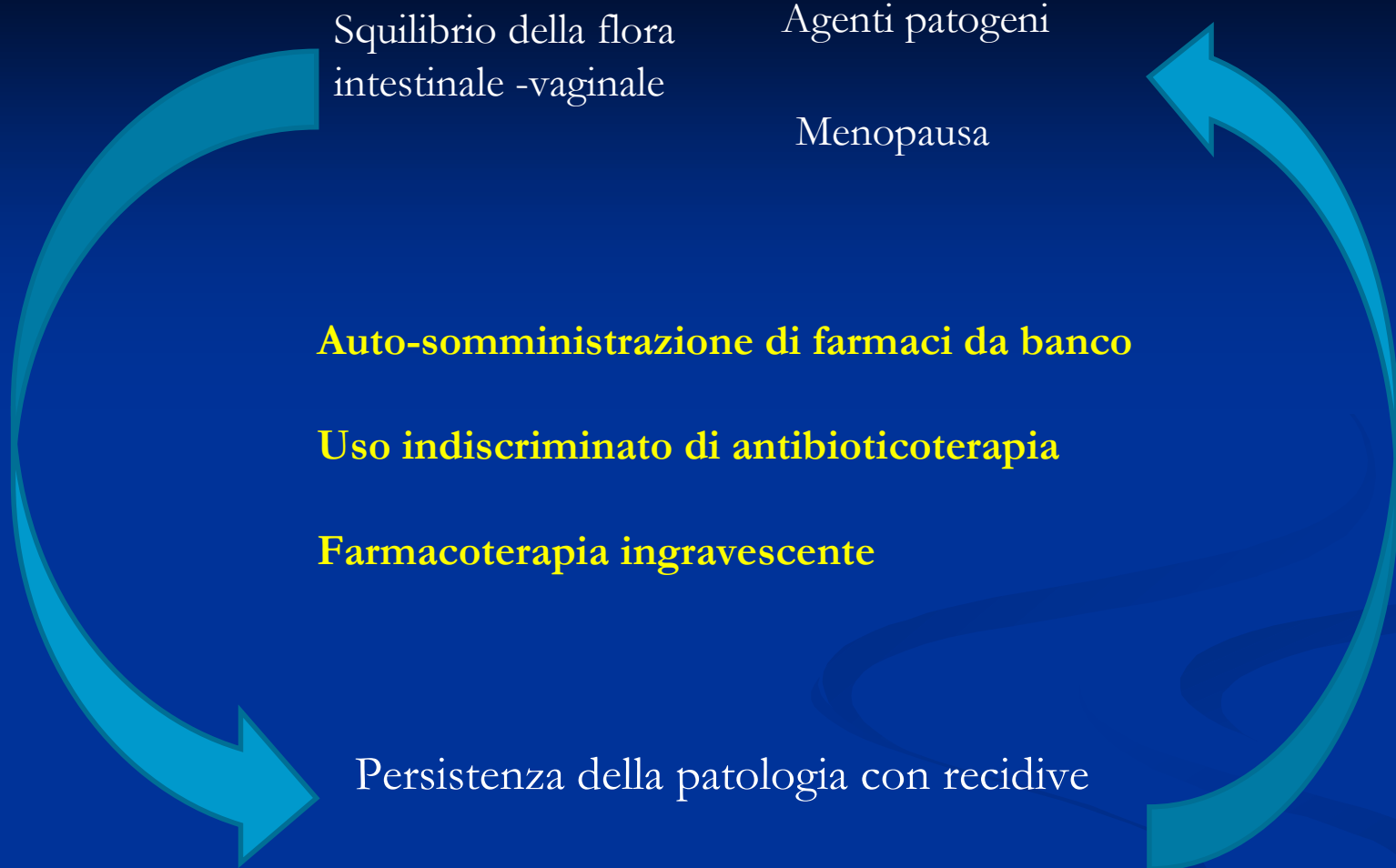
Auto-somministrazione di farmaci da banco

Uso indiscriminato di antibioticoterapia

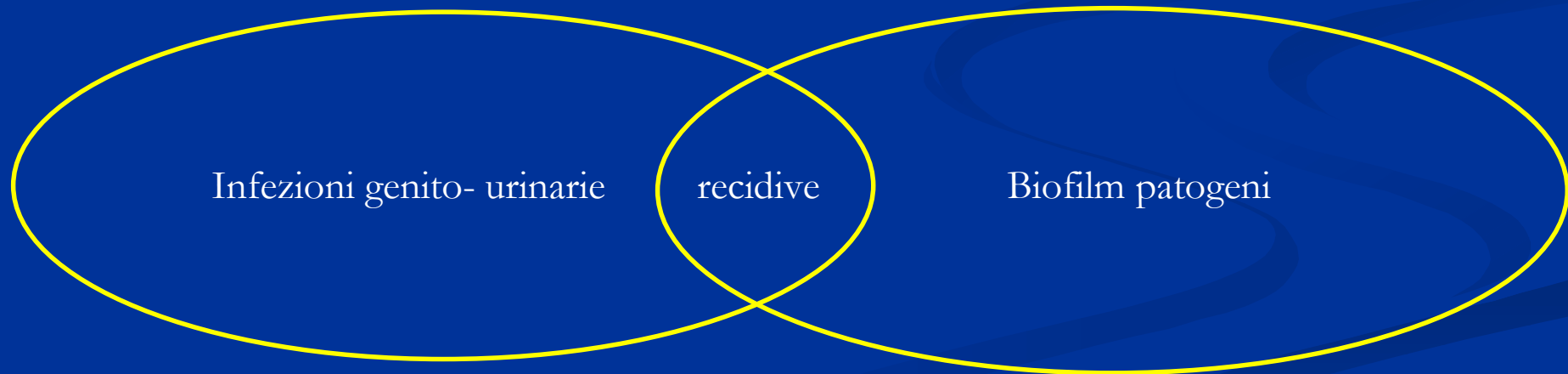
Farmacoterapia ingravescente

Persistenza della patologia con recidive

Farmaco - resistenza



Stretta correlazione tra sintomatologia urinaria e vulvo-vaginale



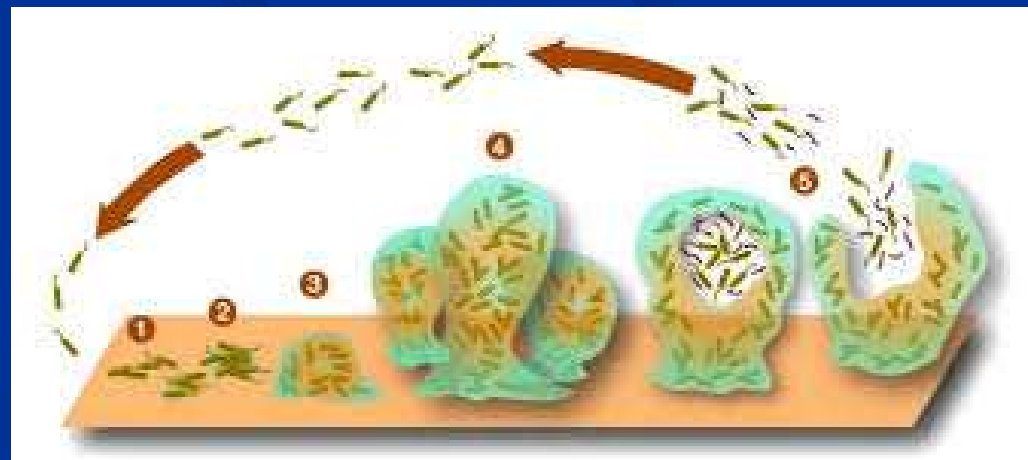
❖ Biofilm patogeni extracellulari su vulva, vagina e vestibolo o su materiali inerti

l'involucro polisaccaridico, secreto dai microrganismi, agisce come un sistema di protezione che si oppone alla penetrazione dei farmaci e agli effettori della risposta immunitaria

❖ Biofilm patogeni intracellulari a livello della vescica

sono spesso caratterizzati da un ceppo di *Escherichia coli* uro patogeno

batteri intracellulari si organizzano in **biofilm racchiusi in una ricca matrice polisaccaridica**, circondata da un guscio protettivo di **uroplachina** in prossimità della superficie, dove creano **rigonfiamenti**



Wood *et al* 2013
Hardy *et al* 2017

Approccio multidisciplinare...

- Anamnesi familiare e personale
- Apparato gastroenterico/urinario/genitale
- Esami culturali e strumentali



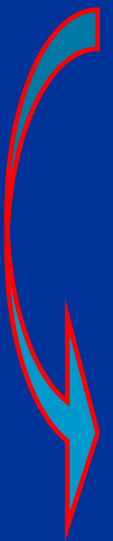
Anamnesi

■ Anamnesi familiare

- Va indagata la presenza di patologie autoimmuni, diabete

■ Anamnesi personale

- Patologie in atto: sistemiche, di organo, endocrine, autoimmuni, neoplastiche, infettiva, allergica, psicogena
- Disturbi della sfera affettiva o sessuale e riproduttiva
- Recente assunzione di farmaci
- Abitudini igieniche, di vestiario e contraccettive.

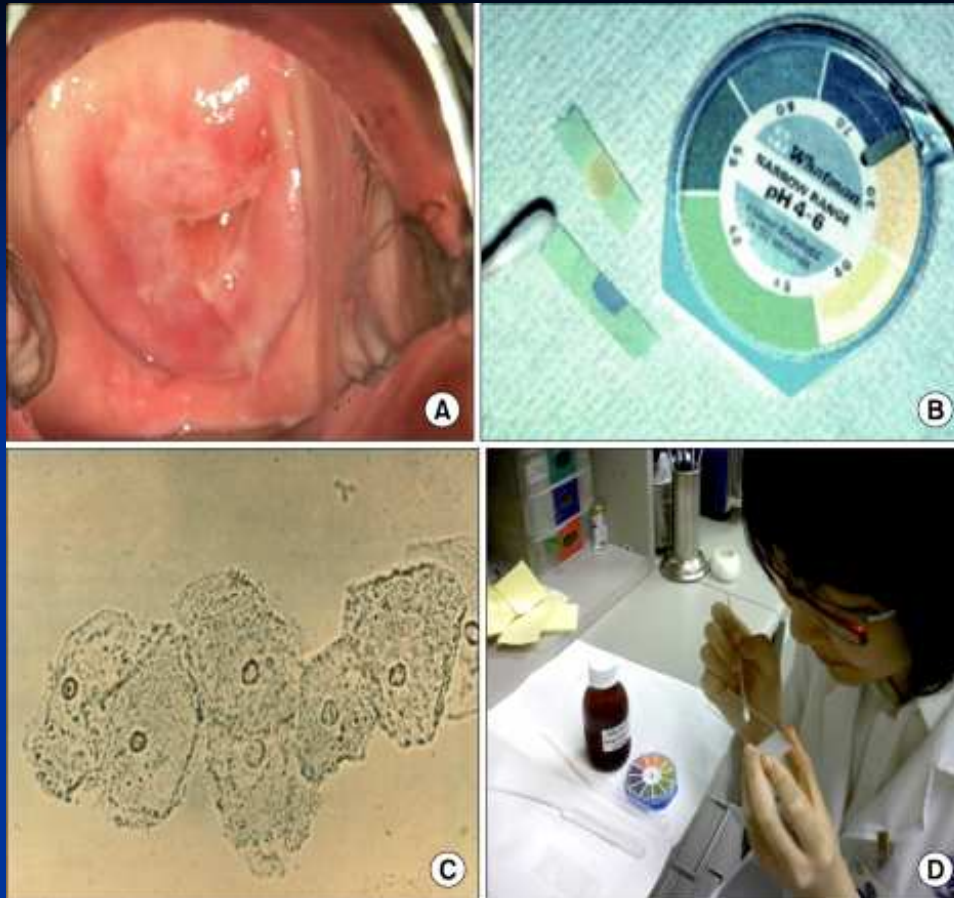


Tali condizioni possono avere un nesso di dipendenza diretta o indiretta

Diagnosi laboratoristica e clinica

Sintomi e segni vulvo-vaginali

Infezione	Sintomi e segni	Esame obiettivo	Secrezioni	Odore	pH	Striscio vaginale
Vaginosi batterica	Variabili, nel 50% asintomatica		Omogenee di colore dal bianco al grigio, talvolta schiumose	Presente (amminico)	>4,5	>20% di <i>clue cell</i> Odore amminico con aggiunta di idrossido di potassio
Vaginite aerobia	Bruciore, dispareunia	Edema, iperemia	Omogenee bianco-grigiastre	Presente (acre)	>4,5	Batteri, polimorfonucleati, cellule basali
Candidosi vulvovaginale	Prurito, disuria, bruciore	Fissurazioni, eritema vaginale	Consistenti, di colore dal bianco al giallo, di aspetto caseoso	Assente	<4,5	Iife o spore
Tricomoniasi	Prurito, disuria, spesso asintomatica	"Cervice a fragola"	Profuse, verdi, schiumose	Presente o assente	>4,5	Tricomonadi mobili e maggior numero di leucociti



Gardnerella vaginalis il più frequente in associazione a diversi batteri anaerobi
Atopobium vaginae, *Mobiluncus mulieris*, *Prevotella bivia*, *Fusobacterium nucleatum* e *Peptoniphilus* species.

> 60 % delle infezioni vaginali

se non adeguatamente trattata rischio di PID dopo procedure invasive, infezioni post operatorie, parto pretermine

Machado *et al.*, 2015

Diagnosi laboratoristica e clinica

Sintomi e segni vulvo-vaginali

Infezione	Sintomi e segni	Esame obiettivo	Secrezioni	Odore	pH	Striscio vaginale
Vaginosi batterica	Variabili, nel 50% asintomatica		Omogenee di colore dal bianco al grigio, talvolta schiumose	Presente (amminico)	>4,5	>20% di <i>clue cell</i> Odore amminico con aggiunta di idrossido di potassio
Vaginite aerobia	Bruciore, dispareunia	Edema, iperemia	Omogenee bianco-grigiastre	Presente (acre)	>4,5	Batteri, polimorfonucleati, cellule basali
Candidosi vulvovaginale	Prurito, disuria, bruciore	Fissurazioni, eritema vaginale	Consistenti, di colore dal bianco al giallo, di aspetto caseoso	Assente	<4,5	Iife o spore
Tricomoniasi	Prurito, disuria, spesso asintomatica	"Cervice a fragola"	Profuse, verdi, schiumose	Presente o assente	>4,5	Tricomonadi mobili e maggior numero di leucociti



Diagnosi differenziale con patogeni intracellulari obbligati

Ureaplasma

Associazione con abortività? Particolarmente per Chlamydia t.

Ahmadi *et al.*, 2014 e 2016; Farhadifar *et al.*, 2016

Mycoplasma

Chlamydia

Associazione con infertilità?

Sequele associate a PID  **fattore tubo-peritoneale**

Haggerty *et al.*, 2010; Costoya A *et al.*, 2012

Diagnosi laboratoristica e clinica

Cistiti

- **aumento della frequenza delle minzioni:** più di 7 minzioni al dì, ossia nelle ore diurne (pollachiuria);
 - **dolore e senso di peso sovrapubico;**
 - **vestibulodinia**
 - **bruciore alla minzione,** presenta grande variabilità sia da soggetto a soggetto, sia da un episodio all'altro;
 - **urine torbide, talvolta ematuria.**
- ✓ **Urinocoltura positiva**

Dati epidemiologici

Etiopatogenesi

Strategie terapeutiche e preventive

MANAGEMENT

- Terapia antibiotica e antifungina mirata sistemica e locale
- Riconoscere, diagnosticare e modificare/curare i fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento, in collaborazione con gli altri specialisti;
- Terapia farmacologica profilattica mirata **per la Candida a livello intestinale e vaginale;**
- **Utilizzare probiotici**, preferendo i ceppi che offrano la massima capacità di “riabitare” l’ecosistema vaginale in modo persistente;
- **modificare l’iperattività dei mastociti**, che sottende lo stato infiammatorio

Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD006289. doi: 10.1002/14651858.CD006289.pub2.

Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis.

Senok AC¹, Verstraelen H, Temmerman M, Botta GA.

Analisi suggeriscono esiti favorevoli particolarmente

associazione metronidazolo orale/probiotici (OR 0.09 (95% CI 0.03 to 0.26)

probiotici/estriolo OR 0.02, (95% CI 0.00 to 0.47)

Arch Gynecol Obstet. 2014 Mar;289(3):479-89. doi: 10.1007/s00404-013-3064-9. Epub 2013 Oct 30.

The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health.

Borges S¹, Silva J, Teixeira P.

La somministrazione di probiotici può essere importante per il mantenimento di un tratto urogenitale sano e prevenire/trattare le infezioni

Diversi studi clinici dimostrano l'efficacia dei lattobacilli per le alterazioni vulvovaginali

Bacteria	Dose	Pathology	Ref. (Design)
<i>L. plantarum</i> P17630	>10 ⁸ CFU	Acute vulvovaginal candidiasis	97 (retrospective comparative study)
<i>L. rhamnosus</i> GR-1 <i>L. fermentum</i> RC-14	>10 ⁹ CFU (of each)	Potential pathogenic bacteria and yeast vagina colonisation	102 (open study)
Kramegin® (<i>L. acidophilus</i> + lactic acid and Krameria triandra extract)	Not stated	Abnormal cervical cytology	103 (open study)
Ellen AB® (<i>L. gasseri</i> LN40, <i>L. fermentum</i> LN99, <i>L. casei</i> subsp rhamnosus LN113 and <i>P. acidilactici</i> LN23 + an inert carrying matrix of maltodextrin and magnesium stearate)	10 ⁸ –10 ¹⁰ CFU (total) Not stated	Bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis	104 (randomised double-blind placebo-controlled study)
<i>L. fermentum</i> LF10 <i>L. acidophilus</i> LA02 + Arabinogalactan + Fructooligosaccharides	0.4×10 ⁹ CFU (of each) 340 mg 241 mg	Recurrent vulvovaginal candidiasis	105 (clinical study)
<i>L. fermentum</i> LF15 <i>L. plantarum</i> LP01 + Tara gum	0.4×10 ⁹ CFU (of each) 50 mg	Bacterial vaginosis	106 (pilot study)
Florisia® [<i>L. brevis</i> (CD2), <i>L. salivarius</i> subsp <i>salicinius</i> (FV2) and <i>L. plantarum</i> (FV9)]	10 ⁹ CFU (total)	Bacterial vaginosis	107 (randomised, double-blind, placebo-controlled study)

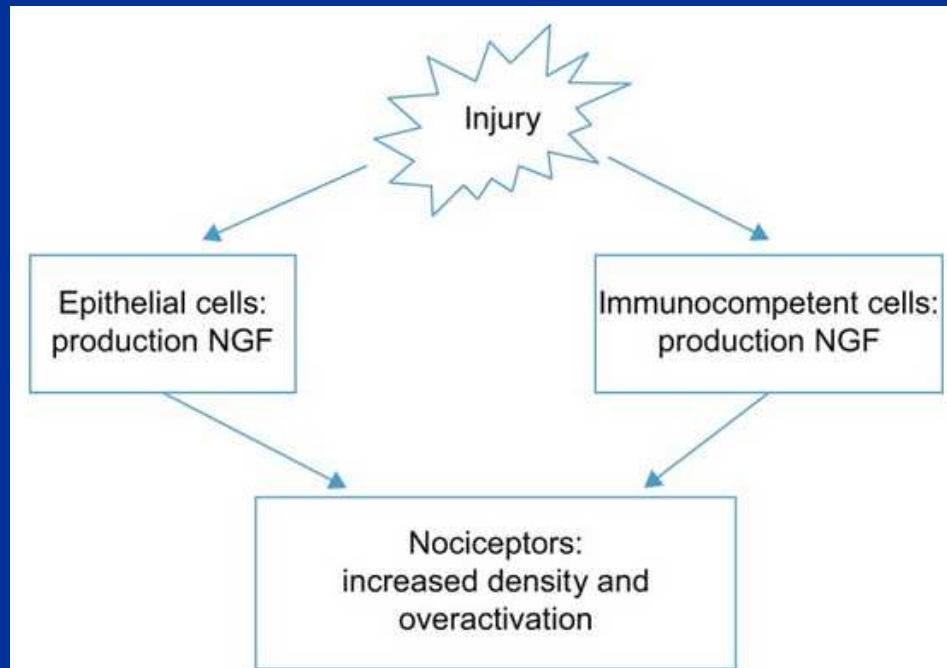
Di Cerbo *et al.*, 2016

MANAGEMENT

- Terapia antibiotica e antifungina mirata
- Riconoscere, diagnosticare e modificare/curare i fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento, in collaborazione con gli altri specialisti;
- terapia farmacologica profilattica mirata **per la Candida a livello intestinale e vaginale;**
- **utilizzare probiotici vaginali**, preferendo i ceppi che offrano la massima capacità di “riabitare” l’ecosistema vaginale in modo persistente;
- **modificare l’iperattività dei mastociti**, che sottende lo stato infiammatorio

Ruolo del PEA:

Modulatore della degranulazione mastocitaria



Keppel Hesselink *et al.*, 2016

MANAGEMENT

- Considerare, quando indicato, lavande vaginali che consentano di **combattere i biofilm patogeni grazie alla NAC**
- **Utilizzare il D-mannosio**, così da ridurre la capacità di E. coli di aggredire l'urotelio
- **Raccomandare stili di vita adeguati**, con particolare attenzione all'alimentazione e agli indumenti
- **Raccomandare astensione dalla penetrazione vaginale fino alla guarigione**

N-acetylcysteine inhibits growth, adhesion and biofilm formation of Gram-positive skin pathogens



Daria Eroshenko ^{a, *}, Tatyana Polyudova ^a, Vladimir Korobov ^{a, b, c}

Microbial Pathogenesis, 2017

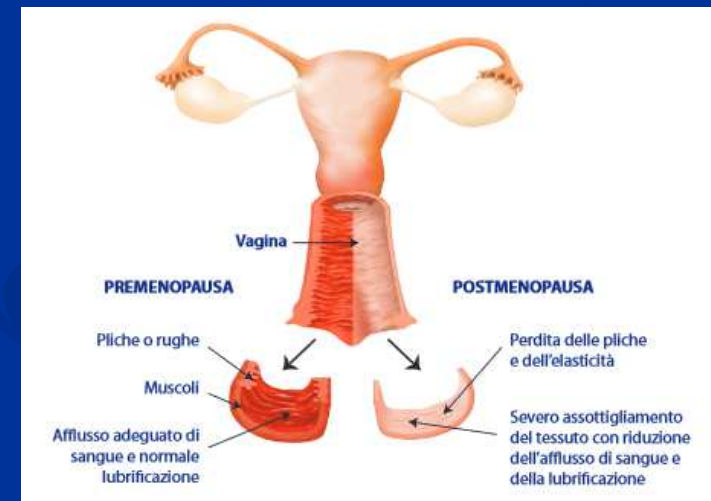
Risultati incoraggianti dalla letteratura su l'uso clinico dell'NAC come terapia adiuvante in infezioni microbiche in diversi distretti (vagina)

Azione particolarmente contro i biofilm che favoriscono resistenza all' antibioticoterapia

Menopausa e sindrome urogenitale

Le piccole labbra si assottigliano e si riducono di volume, l'introito vaginale si costringe e le caruncole imenali scompaiono e perdono di elasticità, la lubrificazione vaginale diminuisce con conseguente dispareunia.

Il meato uretrale appare prominente rispetto all'introito vaginale ed è vulnerabile ai traumi e alle infezioni



La riduzione degli estrogeni circolanti sembra determinare un incremento nella densità di innervazione sensoriale della vagina e un'accentuata capacità nocicettiva, configurando una condizione di vestibolodinia secondaria ad atrofia



Menopausa e sindrome urogenitale

Aumento pH (da 3,5-4,5 età fertile a 7,0-7,39 menopausa)



Secchezza vaginale - predisposizione infezioni



Dispareunia

sintomi genitali, quali la secchezza vaginale, il bruciore e l'irritazione;

sintomi della sfera sessuale, come la mancanza di lubrificazione e la dispareunia;

sintomi urinari di urgenza, disuria e infezioni ricorrenti delle vie urinarie

Strategie terapeutiche

Strategie basate sull'utilizzo di terapie locali e sistemiche

Lubrificanti

Acido ialuronico

Emollienti

Androgeni

Estrogeni

Ospemifene

Strategie basate sull'utilizzo del trattamento Laser

Trattamento vaginale

Trattamento vulvare

Monnalisa Touch: la nostra esperienza

Presso il nostro ambulatorio di patologia cervico – vaginale e Laser terapia abbiamo effettuato:

- 300 counselling
- 220 trattamenti laser su pazienti in menopausa iatrogena secondaria ad ormonoterapia post trattamento chemio/radioterapico

Criteri di selezione:

- Pap - test negativo
- Esame obiettivo: petecchie, sanguinamento, distrofia
- Sintomatologia: dispareunia, secchezza vaginale, bruciore, perdite vaginali, disuria
- VAS dell'atrofia (0 - 10)
- VAS del dolore del trattamento (0 - 100)

The logo for Monnalisa Touch, featuring the brand name in a stylized font with a trademark symbol.

Laser Co₂ frazionato: la nostra esperienza

	TRATTAMENTO VAGINALE			
	Potenza	Tempo di scansione	Spaziatura	Smart Stack
I trattamento	30	1000	1000	1
II trattamento	30	1000	1000	2
III trattamento	30	1000	1000	3
<u>Tutte le pazienti hanno effettuato dopo ogni trattamento laser sei giorni di terapia locale con acido ialuronico 10 mg</u>				



RISULTATI				
	Dispareunia	Secchezza vaginale	Scarsa sensibilità durante i rapporti	Bruciore prurito vaginale
Pre-trattamento	8.39	8.65	5.73	7.42
Post-trattamento	2.28	2.23	1.57	2.05

Laser CO₂ frazionato



Fractional microablative CO₂ laser for vulvovaginal atrophy in women treated with chemotherapy and/or hormonal therapy for breast cancer: a retrospective study



Abstract

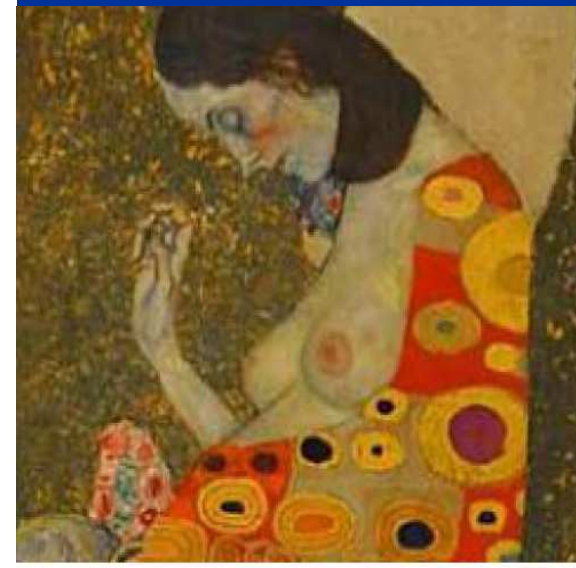
Objectives: Breast cancer is one of the most common malignancies in women. Hormonal treatment and chemotherapy induce a transient or permanent menopause status. Vulvovaginal atrophy (VVA) is a frequent debilitating symptom of menopause that is best treated with local or systemic estrogen formulations. Because estrogens drive the growth of the majority of breast cancers, most effective VVA therapies are precluded. The aim of this study was to evaluate the effects of fractional microablative CO₂ laser on sexual function and in relieving symptoms in women with breast cancer and VVA induced or exacerbated by iatrogenic menopause.

Methods: This retrospective study included 26 women affected by hormone-receptor positive breast tumors and treated for VVA symptoms with the fractional microablative CO₂ laser system. Every 30 to 40 days, women underwent a cycle of treatment for a total of three cycles. During each cycle, women underwent a gynecological examination and completed visual analog scale questionnaires designed to assess (1) the degree of symptoms and (2) procedure-related discomfort.

Results: Treatment resulted in a significant regression of VVA symptoms and procedure-related discomfort versus baseline ($P < 0.001$ in almost all cases). No adverse reactions were observed nor reported by women.

Conclusions: Fractional microablative CO₂ laser treatment is associated with a significant improvement of VVA symptoms in women affected by hormone-driven breast cancer. This procedure has the advantage of relieving iatrogenic/physiological VVA symptoms without resorting to contraindicated estrogen preparations, which have been the most effective therapy thus far.

Key Words: Breast cancer – CO₂ laser therapy – Estrogen preparations – Hormone receptors – Vulvovaginal atrophy.



DATI PRELIMINARI IN PZ IN MENOPAUSA FISIOLOGICA

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	NOME	SECCHENZA VAGINALE 1°	2°	3°		PERDITE VAGINALI 1°	2°	3°		DISURIA 1°	2°	3°
2	L. A.M.	10	10	2		10	4	1		5	1	0
3	D. D.	10	6	3		5	0	0		6	2	0
4	M. R.	10	10	8		0	0	0		10	8	8
5	F. G.	6	6	2		2	2	2		3	3	2
6	G. M.	10	9	6		2	0	2		8	4	2
7	D. A.	8	6	5		2	1	0		3	1	0
8	M.E.	9	8	4		1	2	1		3	0	0
9	A. M.	8	7	3		8	5	0		10	8	6
10	T.G.	7	5	3		6	3	3		6	1	0
11	S. R.	5	3	1		2	0	0		1	1	0
12	M.M.T.	7	4	3		4	1	0		7	0	0
13	B. A.	8	8	4		2	0	0		10	2	2
14	I. I.	8	5	5		1	2	0		6	1	0
15	N. F.	8	8	4		1	1	1		5	5	0
16	D.M.L.	8	7	6		6	6	0		2	0	0
17	G. M.	9	9	7		2	3	0		7	6	2
18	V. L.	7	5	3		2	3	0		1	0	0
19	T. A.M.	10	5	1		2	0	0		5	1	0
20	G. I.	5	5	0		0	0	0		7	4	0
21	F. S.	9	5	4		2	2	2		3	2	2
22	A.G.	7	5	4		5	5	0		9	2	0
23	D. F.	9	7	5		1	0	0		1	0	0
24	C. A.	5	7	2		2	0	0		2	0	0
25	S. P.	10	10	5		3	1	1		10	6	1
26	N. S.	9	8	6		1	0	0		5	5	0
27	A. S.	8	6	4		1	1	0		4	1	0
28	B. L.	3	0	0		1	1	0		6	5	1
29	R. M.	10	10	8		6	4	2		3	2	0
30	T. A.	10	6	6		2	2	1		7	1	0
31	A. C.	10	5	2		3	0	3		3	1	1
32	A. D.	9	3	2		1	0	0		8	6	2

Take home messages

Interrompere circolo vizioso

Approccio multidisciplinare

Importanza della prevenzione delle recidive



T. Pagano

C. Buonfantino

P. De Rosa

A. Gallo

E. Spadarella

Università degli Studi di Napoli Federico II

Ambulatorio di Patologia cervico-vaginale

Prof G. De Placido