

Cistiti e candidosi ricorrenti: il ruolo del biofilm

*«Sul terreno insidioso servitevi della strategia,
sul terreno fatale impegnate battaglia»*

Sun Tsu, L'arte della guerra, VI sec. a.C.

Cistiti e candidosi recidivanti costituiscono una sfida continua per la donna e per il medico. La spirale di recidività peggiora la gravità dei sintomi e di conseguenza, la qualità di vita. Negli ultimi anni, la crescita d'uso degli antibiotici ha contribuito all'incremento di fenomeni di resistenza batterica e all'alterazione di ecosistemi intestinali, vaginali e mucocutanei, favorendo l'instaurarsi di cistiti e candidosi ricorrenti. A livello vaginale, una riduzione dei lattobacilli, spesso causato da prolungate terapie antibiotiche, comporta una drammatica alterazione degli equilibri tra i diversi tipi di flora residente, con aumento del pH vaginale da valori di 3,5-4 a 5-5,5, e un parallelo aumento della suscettibilità alle infezioni, anche fungine, del tratto genito-urinario inferiore, particolarmente rilevante nella donna geneticamente più vulnerabile alle alterazioni di tipo immunoallergico.

E' quindi necessario un approccio diagnostico e terapeutico innovativo, che consideri la presenza dei biofilm patogeni in ginecologia e urologia, la cui conoscenza debba essere integrata in una visione globale con attenzione ai **fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento**.

Tra le cause neglette responsabili del mantenimento della recidività delle infezioni all'apparato urogenitale sono da considerare i **biofilm patogeni: comunità strutturate di cellule batteriche e fungine (circa 15%) racchiuse in una matrice polimerica di natura polisaccaridica (85%) autoprodotta e adesa a una superficie inerte o vivente**. I biofilm microbici sono entità dinamiche a sviluppo sopra o sotto mucoso, extra- oppure intracellulare (Box 1). I microrganismi patogeni, protetti all'interno degli strati più profondi del biofilm, possiedono una bassa attività metabolica, sono scarsamente raggiungibili da antibiotici e difese immunitarie, ma pronti ad attivarsi per riaggredire l'ospite. Inoltre, la ridotta attività metabolica, relativa e reversibile, li rende anche meno vulnerabili ai principi attivi che riuscissero a raggiungerli.

In relazione alla fase di maturazione del biofilm, il rilascio di un inoculo batterico dal biofilm maturo promuove nell'organismo nuovi siti di colonizzazione e dimostra la frequente presenza/assenza di batteriuria a fasi alterne, con presenza di diverse specie microbiche nell'urinocoltura. Quando il biofilm patogeno vescicale o vaginale non viene opportunamente trattato, la progressione verso la cronicizzazione è più rapida e gli episodi di insorgenza acuta diventano più ravvicinati. Le terapie antibiotiche tradizionali risolvono spesso un episodio acuto di cistite, ma risultano inefficaci nella prevenzione delle infezioni uro-ginecologiche recidivanti, contribuendo allo sviluppo di ceppi batterici antibiotico-resistenti e peggiorando significativamente il quadro clinico nel lungo periodo di mantenimento.

Per questo motivo, gli sforzi della comunità scientifica sono attualmente rivolti alla ricerca di nuove molecole, **alternative agli antibiotici**, possibilmente di paragonabile efficacia, ma che possiedano minori effetti collaterali. Lo scopo e il rationale per un intervento preventivo e

terapeutico alternativo devono considerare strategie integrate da associare alle terapie tradizionali.

L'importanza e l'utilità di associare sostanze alternative ai comuni antibiotici per la prevenzione delle infezioni a carico dell'apparato urogenitale, e per il successivo periodo di mantenimento, trova riscontro nell'utilizzo di **sostanze antiadesive**, come ad esempio il **D-mannosio**, di **probiotici** quali i **lattobacilli**, e di una sostanza **muco litica**, che sciogla la componente mucopolisaccaridica del biofilm, come l'**N-Acetilcisteina (NAC)** (Box 2).

In particolare, il **D-mannosio**, uno zucchero bioidentico poiché normalmente presente nei glucosaminoglicani sulla superficie cellulare, è stato recentemente proposto come rimedio naturale contro la cistite. La dimostrata **efficacia** lo caratterizza come intervento preventivo e terapeutico di prima linea, **alternativo alla profilassi antibiotica**, pressoché **privo di effetti collaterali, maneggevole e sicuro in età pediatrica, in gravidanza, allattamento e nelle persone anziane**. Una profilassi effettuata con D-mannosio in polvere, 1 grammo due volte al giorno, specie se abbinato a 250 mg di sodio bicarbonato si è dimostrata efficace nel prevenire infezioni urinarie ricorrenti (UTI). La sinergia tra **D-mannosio, NAC e lattobacilli** potrebbe permettere di beneficiare contemporaneamente dell'attività antiadesiva, di inibizione della formazione del biofilm e di disgregazione del biofilm maturo, per rendere i microrganismi patogeni finalmente sensibili all'azione dei farmaci e alla risposta immunitaria.

Conclusioni

Una strategia integrata preventiva e terapeutica delle infezioni acute e croniche, batteriche e fungine sostenute da biofilm, deve mirare in primis a bloccare l'adesione delle cellule batteriche sulla superficie vescicale e vaginale, a prevenire la crescita microbica, inibire l'espansione dei patogeni e disgregare le matrici polisaccaridiche formate. L'utilizzo di principi attivi che possano essere efficaci nei confronti di biofilm patogeni vescicali e vaginali può rappresentare una valida alternativa alle terapie antibiotiche e antimicotiche, da utilizzare invece in modo sempre più restrittivo e mirato. Il medico attento saprà valutare nella singola paziente se e quando integrare una terapia tradizionale con terapie naturali con il D-mannosio, possibilmente in armonia con un corretto stile di vita e fisioterapia per rilassare i muscoli del pavimento pelvico, se iperattivi/ipertonici, permettendole di uscire dalla spirale della recidività per riconquistare e una piena salute vescicale, vaginale e sessuale.

Box 1. Biofilm

- **Biofilm Extracellulari**

I biofilm polimicrobici extracellulari, a localizzazione prevalentemente vaginale, sono costituiti da una matrice esopolisaccaridica (EPS) con all'interno minuscoli canali d'acqua che si anastomizzano fra loro, come una sorta di sistema circolatorio primitivo. L'involucro polisaccaridico secreto dai microrganismi patogeni agisce come un sistema di protezione che si oppone passivamente alla penetrazione dei farmaci e agli effettori della risposta immune. Essi possono organizzarsi anche sulla superficie di supporti inerti, quali i dispositivi medici. I biofilm, sia a sviluppo sopramucoso, sia su supporto inerte, stanno assumendo un'importanza rilevante in ginecologia e urologia in molte infezioni a carattere recidivante.

- **Biofilm Intracellulari**

I biofilm intracellulari, a localizzazione prevalentemente vescicale, sono caratterizzati da un ceppo di *Escherichia coli* uropatogeno (Uro Pathogenic *Escherichia coli*, UPEC) portatore

Cistiti e candidosi ricorrenti: il ruolo del biofilm

Atti, Giornate Medico-Scientifiche GynePro 2015 su "Vulvodinia e dolore pelvico cronico", con il patrocinio della Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Bologna, 11 dicembre 2015

dell'antigene K e responsabile del 75-85% delle cistiti recidivanti. L'UPEC invade le cellule dell'urotelio per formare "*comunità batteriche intracellulari*" (Intracellular Bacterial communities, IBCs). Una ricca matrice polisaccaridica, circondata da un guscio protettivo di uroplachina, avvolge le comunità batteriche intracellulari, sempre pronte a riattivarsi per ledere la cellula uroteliale, reinfectare l'urina e attaccare l'urotelio in altri punti. Essi possono causare fenomeni infiammatori cronici della parete vescicale, che si traducono nella "*sindrome della vescica dolorosa*". Se non tempestivamente diagnosticata e adeguatamente trattata, l'infezione e l'infiammazione cronica che l'accompagna possono causare un sovertimento irreversibile della citoarchitettura della parete della vescica fino alla "*cistite interstiziale*".

Box 2. Strategie terapeutiche alternative agli antibiotici

- **Il D-mannosio** è uno zucchero scarsamente metabolizzabile, ottenuto dal legno di larice e di betulla, con elevata affinità per le adesine mannosio-sensibili localizzate sulle fimbrie di *Escherichia coli* e di molti altri batteri flagellati. Il D-mannosio impedisce l'impianto del microrganismo all'epitelio vescicale e vaginale, prima tappa di cistiti e vaginiti aerobiche con formazione di biofilm, facilitandone il distacco e l'eliminazione con il flusso urinario. Recenti evidenze suggeriscono il D-mannosio anche nella ristrutturazione delle mucose danneggiate, specialmente di quella vaginale, garantendo così una maggiore protezione da successivi insulti batterici.
- **I probiotici** agiscono formando un biofilm fisiologico che riveste e protegge la mucosa vaginale dall'aggressione di numerosi patogeni mediante la produzione sia di biosurfattanti, sia di acido lattico per il mantenimento del corretto pH.
- **N-acetilcisteina (NAC)**, un derivato N-acetilato dell'aminoacido cisteina, ad attività mucolitica, risulta di notevole efficacia nel disgregare la membrana polimerica dei biofilm batterici e fungini maturi, azione necessaria per rendere i microrganismi patogeni nuovamente sensibili ai farmaci e agli effettori della risposta immune. L'attività esplicata dalla NAC, specialmente se utilizzata in associazione sinergica con il D-mannosio e la fosfomicina, sta aprendo nuove e importanti prospettive terapeutiche nelle patologie infettive croniche uro-ginecologiche causate da biofilm polimicrobici e difficili da eradicare con le comuni terapie antibiotiche.