

"HIC SUNT ESCHERICHIAE"

Sergio Angeletti

L'IGNOTO AGENTE ERA UNA 'VECCHIA CONOSCENZA': SOTTO MUTATI ASPETTI

E' trascorso sì e no un secolo da quando sulle cartografie ampi tratti di Centro Africa erano ancora prevalentemente inesplorati/inesplorabili: in attesa di definizione, ancora a livello di medievale "hic sunt leones"/"qui ci sono le belve e poco più ne sappiamo". Parimenti, se si va a guardare l'epidemiologia delle infezioni delle basse vie genitali femminili fino a due paia d'anni fa [genn.2002: vedi poi], vi appare sempre una quota, variabile dal 20 al 40 per cento, ma quindi comunque consistente, di "cause sconosciute" o "altre vaginiti". Come dire "20 per cento candidosi, 40 per cento vaginosi batteriche, 10 per cento trichomoniasi e 30 per cento altre forme sintomatiche" non molto meglio definite.

"Tante vaginiti pertanto risultavano anche 'ribelli' poiché non erano ancora riconosciute, come adesso invece siamo arrivati a scoprire e capire, quali *vaginiti aerobiche*, e quindi venivano interpretate come 'vagosi' o come 'candidosi', e di conseguenza trattate evidentemente con dei farmaci che non hanno alcuna attività efficace nei confronti dei germi responsabili della *vaginite aerobica*, una realtà patologica nuova, distinta dalle vaginosi batteriche, dovuta ad un tipo di flora vaginale anormale, definita [Donders; BJOG] solo nel gennaio 2002": sono parole della professoressa **Gianna Tempera** (Dipartimento Scienze Microbiologiche e Ginecologiche, Univ. Catania), commentando la propria relazione su *Le infezioni della donna ed i molteplici ruoli di un patogeno: Escherichia coli*, svolta a Bologna nel corso dell'81° Congresso SIGO (20-24 settembre 2005).

"Infatti lo studio che ho presentato - prosegue Tempera - ha messo a disposizione di ricercatori e specialisti ulteriori prove evidenti per l'esistenza di un collegamento nell'ambito degli *Escherichia coli* extraintestinali, a sostegno del concetto che il ceppo patogeno degli *Escherichia coli vaginali (VEC)* costituisce un serbatoio lungo l'arco di trasmissione 'fecale-vaginale-urinario/neonatale' delle correlate infezioni extraintestinali. Risulta pure così che l'*Escherichia coli vaginale* condivide gli stessi profili di fattori di virulenza, sierotipi e filogenesi degli altri ceppi di *Escherichia coli* extraintestinali".

"Si è dovuto coerentemente configurare e definire - chiarisce Tempera nella propria relazione di Bologna - la *vaginite da aerobi*, una nuova realtà patologica distinta dalla vaginosi batterica e dovuta a un tipo di flora vaginale anomalo: il microrganismo maggiormente isolato risulta *E. Coli*, mentre trascurabile risulta la presenza di altri germi, che non appaiono quindi correlabili alla *vaginite aerobica*". [Classificazione CDC, 2002]

"La finora corrente classificazione delle infezioni vaginali nelle tre classiche patologie *Candidosi/Trichomoniasi/vagosi batterica*, che ha da sempre comportato per il ginecologo la difficil-

tà di inquadramento di alcune forme di infezioni delle basse vie genitali femminili di fatto non rispondenti ai criteri diagnostici clinico/microbiologici da tempo stabiliti, con conseguente impossibilità di una scelta terapeutica adeguata - ha coerentemente puntualizzato Tempera a Bologna - deve dunque essere ufficialmente arricchita/completata di questa nuova, tutt'altro che secondaria (oltre un terzo dei casi, altrimenti detto 1 su 3) entità: la *vaginite aerobica*".

"Con tale denominazione essa è stata classificata, correttamente nell'ambito delle vaginiti batteriche - prosegue Tempera - da un gruppo di ricercatori belgi (Donders et al. 2002), sulla base dei risultati di uno studio osservazionale condotto su 631 donne che si sono rivolte alla Clinica di Ostetricia e Ginecologia dell'Ospedale Universitario di Leuven per esami batteriologici pre-parto o per sintomi di vaginite".

La *vaginite aerobica*, una sindrome da alterazione dell'ecosistema vaginale, si presenta con le seguenti caratteristiche:

- Presenza di segni e sintomi di infezione vulvo/vaginale
- Lieve infiammazione
- Leucorrea giallastra
- Presenza di sgradevole odore di marcio, ma negatività al KOH test
- Valori di pH variabili
- Moderato bruciore e/o arrossamento anche cervicale
- Assenza di *Candida/Trichomonas*
- Non rispondenza ai criteri di Amsel per la diagnosi di vaginosi batterica
- Alterazione dell'ecosistema vaginale (assenza/netta diminuzione dei lattobacilli), senza aumento di germi anaerobi
- Costante presenza di batteri provenienti dal serbatoio intestinale
- Aumento (3-5 volte) di isolamento di *E. coli*, Enterococchi, *Streptococcus agalactiae*.

"La *vaginite aerobica* - precisa Tempera - non è una patologia che potremmo definire 'grave': solo in determinate condizioni, quali in particolare la gravidanza, può creare alle donne problemi più severi. Spessissimo è anzi un disturbo che tendono a autogestire (un po' come fanno per la *vagosi batterica*) con le generiche 'lavande': perché c'è lieve prurito, perdite maleodoranti, problemi pure di sessualità, più di sconforto 'femminile', di sintomatologie lievi più che di vera e propria patologia.

"Premesso comunque che l'obiettivo delle opzioni terapeutiche è certamente duplice: a) il ripristino dell'omeostasi dell'ecosistema vaginale, b) l'eradicazione del germe, mediante un'antibiototerapia mirata, sebbene sia fondamentale il ripristino dell'omeostasi vaginale, per evitare che si ricreino le condizioni favorevoli al ricorrere dell'infezione, dal punto di vista microbiologico - specifica Tempera - è certamente prioritaria l'eradicazione dell'agente patogeno".

SALUTE DONNA

“Per questi motivi, di attenzione sia alla sensibilità femminile sia all'immediata efficacia, ci siamo orientati su dei farmaci per via topica che non comportano, diversamente da quel che fa la terapia sistemica, maggiori possibilità di consistenti effetti collaterali o di indurre resistenze batteriche in altri siti corporei esposti a infezioni future”.

“Ecco perché a mio giudizio – avverte Tempera – **nella vaginite aerobica dovrebbe contare soprattutto il 'topico'**. Coll'avvertenza, però, visto che le donne sono sì già abituate ad autogestirsi queste forme vaginali con le sultodate, ma non sempre lodabili, fin troppo numerose 'lavande', che spesso fanno addirittura più danno che meglio, occorre che i medici e specialisti le indirizzino verso l'utilizzo d'una 'lavanda' o **crema o ovulo, la cui formulazione contenga un principio attivo mirato** verso il microrganismo responsabile della situazione patologica.

“L'antibiotico ideale nei confronti della *vaginite aerobica* potrebbe pertanto essere così definito:

- Disponibilità di una formulazione topica (*efficacia senza effetti sistemici*)
- Attività sulla maggior parte dei patogeni coinvolti
- Effetto battericida (*garantire l'eradicazione completa*)
- Idoneo mantenimento di concentrazioni ottimali *in situ*
- Assenza di interferenza con l'ecosistema vaginale
- Salvaguardia di *safety / compliance / costo*

“Tra gli antibiotici somministrabili in Italia per via intravaginale – suggerisce Tempera – posso ricordare *metronidazolo, clindamicina, cloramfenicolo, tetraciclina* e *kanamicina*.”

Metronidazolo e clindamicina, attivi su batteri anaerobi e alcuni protozoi e quindi d'elezione per le vaginosi batteriche, al contrario **non trovano indicazioni nella *vaginite aerobica***.

“Per quanto riguarda gli altri farmaci, dico *clindamicina, tetraciclina, cloramfenicolo* – mette in chiaro Tempera – che si sono confrontati in vitro con l'efficacia di *kanamicina* in ceppi che

possono essere causa di infezioni vaginali, s'è dimostrata la costante superiorità di *kanamicina*, specialmente nei confronti appunto di *Escherichia coli*, il principale patogeno coinvolto giusto nella *vaginite aerobica*.

Il risultato *in vitro* è stato pienamente confermato dallo studio clinico recentemente condotto da Tempera ed *équipe: Microbiological/clinical characteristics and validation of topical therapy with kanamycin in aerobic vaginitis: a pilot study*” (*International Journal of Antimicrobial Agents, 2004*), validato inoltre da indagini statistiche nonché dai risultati in un più ampio campione di popolazione, comprendente anche donne in gravidanza: accettabilità e tollerabilità 100 per cento (*in corso di pubblicazione*).

“Le caratteristiche di *kanamicina* – ha dichiarato al Congresso *SIGO* Tempera – che hanno permesso a questo aminoglicoside, somministrato per via intravaginale, di divenire farmaco di prima scelta per il trattamento delle *vaginiti aerobiche*, comprendono:

- Inefficacia verso i *lattobacilli*: ciò che permette un rapido ripristino dell'ecosistema microbico vaginale, evitando il rischio di sovrainfezioni micotiche
- Efficacia terapeutica nelle forme batteriche complicate da *Entero-bacteriaceae*
- Elevate concentrazioni *in situ*, maggiori di quelle che si utilizzano in vitro (*Lacy e coll. 1998*)
- Possibilità di associazione con *metronidazolo* nelle forme complicate da anaerobi”.

Un'ultima, ma non per importanza, considerazione della professoressa Tempera: “La *kanamicina* come antibiotico è 'vecchio', ovvero è un consolidato farmaco, sperimentato da anni di diffuso utilizzo, disponibile e sicuro in una 'nuova' patologia”.

SERGIO ANGELETTI

I FOLATI IN POSTMENOPAUSA: CONTRO RISCHI CARDIOVASCOLARI E OSTEOPOROSI

Sergio Angeletti

La menopausa, che per definizione è l'ultimo flusso mestruale della donna, rappresenta il momento in cui cessa definitivamente l'attività riproduttiva ed inizia una nuova fase della vita femminile definita come *postmenopausa*. La cessazione dell'attività funzionale dell'ovaio, si concretizza in una brusca caduta degli ormoni prodotti dai follicoli ovarici, ed in particolare degli estrogeni. Questa caduta di ormoni, che fino ad allora avevano impregnato l'organismo femminile nella sua totalità, si manifesta con una serie di disturbi ed alterazioni per le donne, tra cui principalmente un *aumento della patologia cardiovascolare* e la comparsa dell'*osteoporosi*. "È evidente che oltre all'ipoestrogenismo altri fattori sono in grado di influenzare il metabolismo e la qualità della vita femminile postmenopausale.

Tra questi, recentemente è emerso in maniera prepotente il ruolo esercitato dai folati e da sostanze quali l'omocisteina, che viene metabolizzata grazie alla presenza dei folati stessi": con queste parole il Prof. Angelo Cagnacci ha avviato la propria Lettura Magistrale all'81° Congresso SIGO.

"I folati, composti idrosolubili del complesso vitaminico B (B9 o B11 a seconda degli Autori) rappresentano nel nostro organismo il pool di molecole a derivazione dall'acido folico: entrano in numerosi processi metabolici quali la sintesi del DNA, la replicazione cellulare, le funzioni neurologiche, il metabolismo dell'omocisteina, e la funzione endoteliale.

Se fino ad oggi la supplementazione di folati è stata impiegata per la terapia dell'anemia megaloblastica e per la prevenzione dei difetti del tubo neurale, dati recenti suggeriscono con sempre più prepotenza che i folati sono utili anche in epoche di vita più tardive quali quella postmenopausale e geriatrica. In effetti, l'apporto alimentare dei folati (le cui fonti principali sono il fegato, verdure, agrumi, lievito, tuorlo d'uovo, pane e pasta integrali) e soprattutto il loro assorbimento intestinale, così come quello di altre vitamine del gruppo B, diminuisce con l'età.

Inoltre, non solo con l'assunzione di folati attraverso i cibi ne viene comunque assorbita circa appena la metà, ma per di più la maggior parte di quanto n'è presente negli alimenti è instabile: le verdure fresche in foglia, a temperatura ambiente possono perderne in 3 giorni fino al 70 per cento, nell'acqua di cottura se ne va fin il 95 per cento. Le riserve di folati sono poco rappresentate nell'organismo umano - ha ricordato Cagnacci - e pertanto la loro carenza è la prima che si manifesta.

Negli individui anziani, la carenza di folati è ancora più importante perché si accompagna alla necessità di loro livelli più elevati per ottenere gli stessi effetti metabolici. I folati sono essenziali per il metabolismo dell'omocisteina, tanto che l'elevazione dell'omocisteina rappresenta uno degli indici più sensibili per la valutazione del loro status: nel caso specifico della donna in postmenopausa, a seguito della carenza estrogenica, si riduce l'attività di un enzima epatico (betaina metil-transferasi) fondamentale per la conversione dell'omocisteina a metionina.

La conseguenza di tale ridotta attività enzimatica è una lieve elevazione dei livelli di omocisteina".

FOLATI IN MENOPAUSA & RISCHIO CARDIOVASCOLARE

"Il periodo *postmenopausale* è - ha posto all'evidenza Cagnacci - caratterizzato da un aumento della patologia cardiovascolare, che diviene la causa più frequente di morbidità e mortalità femminile.

Nell'ultimo decennio, è stato valutato che l'elevazione dei livelli di omocisteina, conseguenza della carenza di folati, sia in grado di indurre una serie di modificazioni biochimiche in grado di accrescere il rischio cardiovascolare: l'omocisteina cellulare, quando in eccesso, raggiunge il plasma dove va incontro a processi di auto-ossidazione con la formazione di radicali liberi.

Questi, attraverso l'ossidazione delle LDL ed il danno endoteliale favoriscono la formazione della placca ateromatosa. Allo stesso tempo il danno endoteliale porta ad una riduzione nella produzione di sostanze vasodilatanti ed antiaggreganti come l'ossido nitrico e le prostaglandine. Si viene quindi a creare una situazione di ipercoagulabilità e di mancata vasodilatazione che favorisce l'occlusione vasale aterosclerotica e trombotica.

"In effetti il quadro clinico di individui affetti da gravi forme di iperomocisteinemia congenita - ha ricordato Cagnacci - è caratterizzato da una aumentata incidenza di eventi tromboembolici e cardiovascolari, che sono la causa di un exitus precoce. Benché non vi sia una totale concordanza tra i vari studi, meta-analisi di studi cross-sezionali hanno mostrato come livelli di omocisteina al di sopra di 10 μ mol/l siano linearmente correlati al rischio di malattie cardiovascolari. L'elevazione dell'omocisteina potenzia inoltre gli effetti di altri fattori di rischio quali il fumo e l'ipertensione".

"È opportuno tuttavia ricordare anche che - ha approfondito Cagnacci - la carenza di folati - esercita azioni indipendenti dall'omocisteina: infatti i folati sono in grado di aumentare la capacità vasodilatatoria delle arterie, indipendentemente dalle modificazioni dei livelli di omocisteina, e di conservare nel lungo termine le capacità vasodilatanti endotelio-mediate.

Questi effetti, che si esplicano attraverso la capacità dei folati di mantenere un'adeguata produzione di ossido nitrico da parte delle cellule endoteliali, sono particolarmente importanti nella

SALUTE DONNA

donna in postmenopausa che, in conseguenza della carenza ormonale, mostra un peggioramento della funzione endoteliale.

“Infatti studi clinici mostrano come – ha continuato Cagnacci – già l’uso di soli folati sia in grado di potenziare la vasodilatazione endotelio-mediata di donne in posmenopausa, e nostri dati preliminari suggeriscono che l’associazione di folati alla terapia ormonale ‘restitutiva’ favorisce il mantenimento dell’effetto vasodilatatorio di quest’ultima”.

FOLATI CONTRO L’OSTEOPOROSI

“Una delle patologie più tipiche del periodo postmenopausale – ha proseguito Cagnacci – è notoriamente rappresentata dall’osteoporosi: anche per questo tipo di patologia sono stati evidenziati importanti legami con i folati. E’ infatti noto ormai da tempo che l’osteoporosi rappresenta una delle caratteristiche delle gravi patologie associate alle severe forme di iperomocisteinemia genetica, l’omocistinuria (legate al deficit omozigote della cistationina-β-sintetasi). All’età di 15 anni, circa il 36-64% di individui affetti da questa malattia, presenta – come ben sappiamo – già segni radiologici di osteoporosi della colonna vertebrale. Studi su soggetti con affini modificazioni enzimatiche (metilentetraidrofolato reductasi) hanno evidenziato che la mutazione omozigote dell’enzima si associa ad un aumento del rischio di fratture osteoporotiche.

Recentemente altri due studi [McLean; Van Meurs, 2004] hanno evidenziato che individui con livelli di omocisteina più alti hanno un maggiore rischio di avere fratture osteoporotiche. La carenza di folati, favorendo l’elevazione dell’omocisteina può quindi essere implicata nella patogenesi dell’osteoporosi. Ma il ruolo dei folati non sembra essere limitato solamente alla loro capacità di ridurre i livelli di omocisteina. Il 60-70% delle cellule del tessuto osseo possiede l’enzima in grado di sintetizzare l’ossido nitrico, che oltre agli effetti vasodilatatori sopra visti, è in grado anche di influenzare la mineralizzazione ossea. Studi sperimentali nell’animale mostrano come la capacità degli estrogeni di ridurre il riassorbimento osseo sia mediata dall’attivazione della sintesi di ossido nitrico. Allo stesso modo, la somministrazione di farmaci donatori di ossido nitrico aumenta gli indici di mineralizzazione ossea e

riduce quelli di riassorbimento”.

“Un ruolo per i folati nella prevenzione dell’osteoporosi, più complesso di quello mediato dall’omocisteina, emerge anche da un nostro recente studio – in cui la densità ossea della colonna lombare di donne in postmenopausa è stata correlata a vari fattori quali la vitamina B12 ed i folati. I risultati hanno mostrato come la densità minerale ossea della colonna vertebrale sia correlata in maniera diretta al peso della donna ed ai livelli di folati, ma non ai livelli di omocisteina o vitamina B12.

Dallo studio emerge quindi che la carenza di folati, più che l’elevazione dell’omocisteina di per sé, è uno dei maggiori fattori di rischio per l’insorgenza di osteoporosi, ed il rischio legato all’elevazione dell’ omocisteina, se presente, è incluso in quello più grande e complesso legato alla carenza dei folati”.

COME UTILIZZARE I FOLATI

“L’acido folico non è metabolicamente attivo – ha chiarito Cagnacci – e la sua diretta somministrazione può presentare alcuni inconvenienti:

- a) ridotta biodisponibilità con accumulo di acido folico non metabolizzato, di cui non si conoscono gli effetti;*
- b) incostante biodisponibilità per la possibile diversa attività degli enzimi coinvolti nel suo metabolismo*
- c) mascheramento clinico del deficit di vitamina B12, il cui deficit provoca danni irreversibili di tipo neurologico.*

Per questo motivo organismi internazionali consigliano di non somministrare dosaggi di acido folico superiori a 1 mg/die. La somministrazione di 5-Metiltetraidrofolato, il metabolita attivo della reazione di rimetilazione dell’omocisteina in metionina, catalizzata dalla vitamina B12, non presenta questi svantaggi e può essere tranquillamente somministrato in dosaggi compresi tra i 5 ed i 15 mg/die.

“Questi sono i dosaggi – ha concluso Cagnacci” – con cui nei vari studi sono stati evidenziati gli effetti diretti dei folati sui meccanismi endoteliali, e che pertanto sono da suggerire per effettuare una appropriata prevenzione sia di tipo cardiovascolare che scheletrica”