

IMMUNOTERAPIA PER CANDIDIOSI VAGINALE E SISTEMICA DA CANDIDA ALBICANS E VULVOVAGINITE ALLERGICA CRONICA DA SACCHAROMYCES CEREVISIAE

¹Stefano Crescioli, ²Mario Rassu

¹Specialista in Allergologia, ²Primario di Microbiologia

AULSS 7 Pedemontana, Bassano del Grappa (VI) e 8 Berica, Vicenza

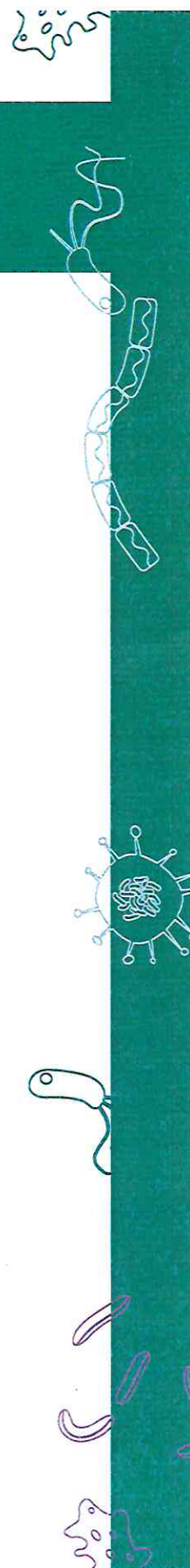
INTRODUZIONE

I microrganismi fungini come le muffe e i lieviti sono considerati sempre più spesso un problema sanitario per diversi motivi. Ad esempio, nei pazienti immunosoppressi dopo un trapianto e in quelli con AIDS, le infezioni micotiche sono difficili da curare e spesso concorrono all'exitus; molti funghi producono micotossine che costituiscono sia un problema in ambito sanitario che agricolo che di medicina veterinaria; in altri casi i miceti sono responsabili di malattie professionali in agricoltura (Farmer's lung).

L'esposizione alle muffe ed alle spore fungine è ubiquitaria, in particolare si presta sempre più attenzione alla qualità dell'aria indoor. Ad esempio quando si parla di sindrome dell'edificio malato ci si riferisce di solito a diffuse contaminazioni fungine in tali edifici e negli impianti di climatizzazione. D'altra parte l'apparato respiratorio (e ritengo anche il digerente, il cutaneo e il genitale) sembrano studiati apposta per impedire la germinazione delle spore fungine, l'attecchimento delle muffe e lo sviluppo di micosi.

Negli ultimi anni assistiamo a un considerevole aumento delle malattie allergiche più una quantità di disturbi che sono percepiti come allergici dalla popolazione e ai quali non siamo in grado di dare una risposta soddisfacente. Si ritiene che il 20-30% della popolazione sia atopica, ovvero che sia capace di una risposta immunologica IgE-mediata, e che una parte di questa attivi tale risposta IgE anche nei confronti di muffe e lieviti inalati.

Morita E. e coll¹ hanno dimostrato un'associazione tra dermatite atopica



e allergia alla candida ai test cutanei per prick ed intradermo, con risposta clinica favorevole alle terapie con farmaci antimicotici solo nei pazienti con risposta IgE alla candida, dato confermato successivamente anche da Lintu e coll² verso Candida, Saccaromiceti e P. ovale.

Tanaka e coll³ hanno osservato una scarsa risposta cutanea ritardata ai patch test con scarificazione alla candida nei pazienti con eczema cronico che suggerisce uno stato di energia specifica verso gli antigeni del micete. Di più i soggetti con allergie respiratorie ed eczema secondo Matsumura⁴ hanno maggiori sensibilizzazioni e minore reattività al patch test con Candida. Infine la revisione di Cramer R e Blaser K⁵ indica con certezza che vi è evidenza clinica e sperimentale che l'immunità cellulare antigene-specifica gioca un ruolo preminente nella protezione verso i miceti, e che gli studi di caratterizzazione e clonazione molecolare degli antigeni fungini rivelano strutture molecolari cross-reagenti tra funghi differenti, patogeni e non patogeni, ad esempio tra Candida albicans e Saccharomyces cerevisiae, il comune lievito del pane.

I nostri dati preliminari ci fanno supporre che la gran parte di coloro che hanno sviluppato una risposta immunitaria di tipo IgE ai test cutanei verso la candida e/o comuni muffe/lieviti vadano incontro ad una particolare sindrome clinica di ipersensibilità con sintomi simili o in comune con altre malattie allergiche ed una particolare vulnerabilità d'organo colpito: in genere non si osserva una micosi comunemente intesa, ma una intensa flogosi cronica apparentemente inefficace nel controllo e distruzione dei miceti presenti.

Dal 2000 testiamo tutti i pazienti che afferiscono all'ambulatorio di allergologia anche per Candida albicans ed abbiamo fin da allora individuato una specifica sindrome clinica pruriginosa dove la candida costituiva l'unico allergene cui questi pazienti erano sensibilizzati.

In seguito abbiamo fatto la stessa osservazione in alcuni soggetti asmatici gravi, cosiddetti "intrinseci" ma con prick o intradermo test positivo per candida: questi soggetti avevano candida albicans in escreato e/o nel broncolavaggio. Sia i soggetti affetti da prurito cronico sia questi asmatici sono stati trattati con farmaci antimicotici (fluconazolo, itraconazolo e terbinafina, quest'ultima poi abbandonata, perché ripetutamente inefficace) con buoni ma non duraturi risultati clinici e con rapida insorgenza di farmaco resistenza.

I pazienti riferivano però un beneficio clinico dalla terapia con gli antimicotici su una serie di patologie concomitanti, fino ad oggi non considerate allergiche o correlate a fenomeni di ipersensibilità alla candida, come vaginite, raucedine, afonie, tosse secca, crisi di laringospasmo con dispnea inspiratoria (spesso erroneamente diagnosticate come asma o ansia), riniti, poliposi nasale con rinorrea, gonfiore addominale alla sera, dolori epigastrici con reflusso G/E, colite, vertigini, acufeni, cistiti apirettiche, incontinenza urinaria, bisogno impellente di urinare, prostatismo, gengivite, piorrea, flogosi croniche delle tasche gengivali, disturbi del sonno specie insonnia e sonnolenza diurna, ecc.

Nelle fasi di remissione delle diverse patologie, durante e dopo le terapie antimicotiche, in genere della durata tra i 15 e i 60 giorni, gli stessi pazienti furono poi in grado di individuare e riferire che anche l'esposizione per via respiratoria, alimentare e per contatto cutaneo a muffe/lieviti era in grado di riaccendere uno o più sintomi e talora di farli riacutizzare in modo permanente.

In particolare alcuni lavoratori edili e due architetti riconobbero all'origine dei sintomi una sovra esposizione a muffe in occasione di demolizioni edilizie, oppure a diffuse contaminazioni fungine sui muri delle case in seguito a perdite d'acqua, idem per esposizione ad aria condizionata di impianti di climatizzazione mai puliti ecc. Comune fu poi l'osservazione di riacutizzazioni dopo l'assunzione di alimenti e farmaci contenenti o derivati da colture di varie specie fungine (più spesso saccaromiceti o lievito naturale o di birra) come pane, pizze molto lievitate, dolci, focacce, brioches, funghi, tartufo, vino prosecco, dadi da brodo, alimenti contaminati da muffe come ad esempio su marmellate, salumi, formaggi, frutta ecc. Ben presto sulla base di queste osservazioni abbiamo provato a suggerire ai pazienti di evitare per quanto possibile l'esposizione a muffe/lieviti presenti nell'ambiente e negli alimenti. Per 1/3 circa dei pazienti questa strategia è stata sufficiente a recuperare pieno benessere e per 1/3 non c'è stato un risultato clinico significativo.

Riportiamo di seguito le prime osservazioni personali sui primi 2 casi di infezione micotica sistemica da *Candida albicans* e di vulvovaginite da Saccaromiceti non responsive ad alcun trattamento farmacologico o preventivo con una immunoterapia specifica iniettiva per *Candida albicans* nel caso clinico 1 e per *Saccharomyces cerevisiae* nel caso clinico 2.



1° Caso clinico

Alla nostra osservazione è giunta una giovane paziente di 20 anni affetta da tetraparesi spastica per panencefalite sclerosante contratta a 14 anni probabilmente post morbillo, e con una diffusa dermatite micotica cutanea e genitale, intensamente pruriginosa, in particolare prurito e bruciore associati, così severa alla bocca da causare una estesa distruzione dei tessuti mucosali e cutanei dalle rime buccali al mento lasciando scoperto il vestibolo inferiore della bocca. Tamponi positivi per candida albicans e assenza di risposta clinica alle terapie antimicotiche locali ed orali. Severa colite con elevata presenza di *Candida albicans* nelle feci.

Ho eseguito prick test per allergeni alimentari e patch test. Unica positività era per l'estratto commerciale di *Candida albicans* (ditta Lofarma, Milano) positivo pari o superiore al pomfo istamina. Debole e poi nulla risposta clinica a fluconazolo, itraconazolo e terbinafina. I genitori acconsentirono a provare l'immunoterapia specifica per candida per via iniettiva. Immunoterapia somministrata secondo le indicazioni della Ditta produttrice (Lofarma spa, Milano), nella speranza che tale trattamento potesse migliorare la risposta immunitaria verso la candida e potesse spegnere la risposta IgE-specifica probabilmente responsabile dell'intenso prurito.

L'immunoterapia iniettiva non ha dato reazioni avverse, a parte un transitorio rossore locale nella sede di inoculo. Sintomatologia pruriginosa in remissione già a 2 mesi da inizio terapia e completa remissione di ogni sintomatologia a 6 mesi, ed in particolare restituito ad integrità delle lesioni orali. Trattamento proseguito per 2 anni. Follow-up a 5 e 10 anni: persistenza della remissione della candidosi e di ogni sintomo riferibile a candida. Exitus per altre cause.

2° Caso clinico

Giovane donna di 24 anni, sposata, con infezione vulvovaginale cronica da *Saccharomyces cerevisiae*, ripetutamente isolato nel tampone vaginale e non responsivo a terapie antimicotiche locali e orali. La paziente non aveva altre patologie né segni di infezione

sistemica da miceti. I sintomi erano iniziati 2 anni prima dopo una terapia antibiotica per una vaginite streptococcica da streptococco non beta emolitico di gruppo A.

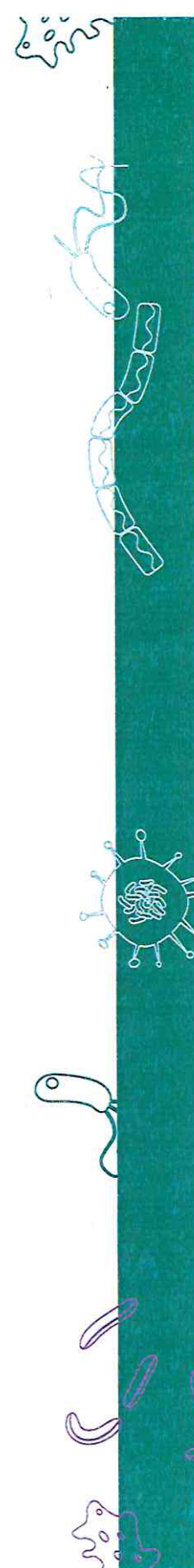
Nella presunzione di una vaginite da candida fu ripetutamente trattata con ovuli per via locale, acido borico, violetto di genziana, anfotericina B, flucitosina, nistatina, itraconazolo, ketoconazolo e fluconazolo con beneficio sempre transitorio. Candida fu individuata subito dopo la terapia antibiotica, tamponi successivi dimostrarono la presenza del *Saccharomyces*. Alla paziente fu consigliato di evitare il lievito naturale nella dieta per 15 gg, senza beneficio, però poco dopo aver mangiato pane e pizza ella osservò in peggioramento dei sintomi di prurito e bruciore associato a dolore e gonfiore addominale.

Tamponi vaginali analizzati presso laboratorio di Micologia dell'ospedale di Vicenza. Prick test commerciali negativi per allergie respiratorie ed alimentari, positivi solo per *Candida albicans* (Lab Lofarma spa, Milano) e *Candida albicans* e *Saccharomyces cerevisiae* (Lab. Stallergenes, Francia) con pomfo di 5mm di diametro equivalente a quello per l'istamina.

La paziente ha acconsentito a provare l'immunoterapia specifica per *Saccharomyces cerevisiae* a causa di una condizione senza precedenti di reazione avversa a lievito naturale sia a carico delle vie digerenti che genitali. Stavolta l'immunoterapia della ditta Stallergenes era disponibile solo per via orale (Staloral 100, Stallergenes Lab. Francia). Trattamento iniziato a marzo 2006 e autosomministrato a domicilio dalla paziente 3 volte alla settimana, secondo le indicazioni della ditta. Anche in questo caso si è osservata una rapida remissione del prurito a 2 mesi dall'inizio della immunoterapia e una completa guarigione clinica 1 mese dopo. Nessun effetto collaterale o avverso.

Otto mesi dopo, ovvero dopo un anno dall'inizio immunoterapia, i prick test per candida e *Saccharomyces* erano negativi. Completa tolleranza orale a lievito naturale. Immunoterapia orale proseguita per altri 2 anni.

Follow-up a 5, 10 e 15 anni sempre con assenza di vulvovaginite, ma ora madre di 2 figli; in precedenza non era riuscita a concepire negli anni di malattia.



DISCUSSIONE

L'infezione da vulvovaginite da lievito *Saccharomyces* è un evento raro ma con severa sintomatologia di infiammazione, bruciore, dolore, perdite, dispareunia, prurito. Analogamente alle molto più comuni vulvovaginiti da candida le cause ancora non chiare. Infatti molte donne hanno candida vaginale anche asintomatica. Alcuni fattori concausali sono noti: diabete, contraccettivi, uso di antibiotici, deficit di zinco, deficit di flora batterica lattobacillare, risposta IgE-mediata alla candida, anche con riscontro di IgE specifiche nel liquido di lavaggio salino vaginale.

Alcuni AA hanno dimostrato l'efficacia dell'immunoterapia a candida ma non vi sono studi controllati con placebo. Il 2° caso clinico sembra essere l'unico in cui si sia trattata una vulvovaginite da lievito *Saccharomyces cerevisiae* con una immunoterapia specifica orale in una paziente con prick test positivo a candida e lo stesso lievito.

La paziente non aveva alcuna causa nota di immunodeficienza, immunosoppressione, malattie auto-immuni, della tiroide in particolare. Ha sempre avuto buona salute salvo il singolo episodio di vaginite da streptococco non beta emolitico del '04. In questo caso il *Saccharomyces cerevisiae* (e nel precedente la *Candida albicans*) è l'unico responsabile sia dell'infezione sia di aver indotto una risposta immunologia IgE-mediata: questo suggerisce che la risposta immune ai miceti è più importante di un qualsiasi fattore di virulenze del micete.

La paziente non è mai stata esposta in modo diretto o indiretto a lieviti saccaromiceti per motivi professionali o hobby, né ha mai assunto alte dosi di lievito né è mai stata esposta ad alte dosi di muffe ambientali, né era gravida.

Monod e coll⁶ hanno studiato la differente virulenza della candida rispetto ai lieviti saccaromiceti. Grossomodo i due miceti hanno una analogia di struttura e geni per l'80%. Il 20% restante è probabilmente quello che dà la maggior virulenza al genere *Candida*, sono state studiate le agglutinine per l'adesione cellulare, idrolisi e fosfolipasi.

Per quanto si ritenga rara una vaginite da *Saccharomices*, in realtà 2 studi epidemiologici italiani l'hanno riscontrata in circa il 6% dei tamponi vaginali di donne sintomatiche e non^{7,8}. Un vasto studio epidemiologico⁹ su 10.463 tamponi, 3.184 erano positivi: 87,9% per *Candida albicans*, gli altri per *C. glabrada* e *C. tropicalis*, 2,3% di questi erano positivi per Sac-

caromiceti. In letteratura sono segnalati case report di vaginiti da Saccaromiceti per esposizione professionale¹⁰ ed esposizione locale¹¹ dove l'analisi elettroforetica ha dimostrato lo stesso ceppo di lievito in vagina, dita del marito e lievito usato nella pizzeria dove lavorava. Postenaro e coll⁸ su 513 tamponi vaginali esaminati hanno trovato 40 positivi per Saccaromiceti: metà pazienti erano asintomatiche, metà con prurito vulvovaginale, flogosi e perdite; 22 su 40 in gravidanza, 28 su 40 assumevano alte dosi di lievito di birra. Una precisa diagnosi molecolare con ibridizzazione del DNA ribosomiale e ibridizzazione Ty917 con tecnica Southern blotting ha consentito di riconoscere che i ceppi di Saccaromiceti sono molto eterogenei, tranne nei rari casi di vaginite ricorrente.

Nel caso clinico 2 la paziente ha sviluppato una vaginite da candida dopo una terapia antibiotica nel 2004. Il primo trattamento con fluconazolo è risultato efficace. Poi sono ripresi i sintomi forse per miceti diversi da Candida: sono stati provati trattamenti con fluconazolo, itraconazolo, terbinafina anche topici senza esito e con un prurito cronico psicologicamente devastante. Un tampone vaginale nel dicembre 2005 positivo per *Saccharomyces cerevisiae*, ma senza antibiogramma, forse perché considerato un saprofito commensale non patogeno.

Richter SS e coll¹² hanno studiato la sensibilità a Candida e miceti diversi in 429 pazienti con sospette vulvovaginiti da Candida. 84 avevano vaginiti ricorrenti, più spesso causate da specie non *Candida albicans*. Sono stati isolati nei tamponi 420 *C. albicans*, 112 *C. glabrata*, 30 *C. parapsilosis*, 12 *C. krusei*, 8 *C. tropicalis*, 9 *S. cerevisiae*, 1 *C. lusitanae*, 1 *Tricosporon* sp. Rara la resistenza di *C. albicans* a Fluconazolo e Flucytosine (3%) ma non per *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* e Saccaromiceti; più comune la resistenza di *C. albicans* a itraconazolo 16,2%; rara la resistenza 4-5% ai 4 imidazoli (econazolo, clotrimazolo, miconazolo e ketoconazolo). Alta resistenza di *C. glabrata*, *C. krusei* e *S. cerevisiae* ad itraconazolo. Qualche volta econazolo è più efficace degli azoli e delle nystatine, ma questo farmaco non è stato usato.

La paziente era mono-sensibile ai prick test per Candida e Saccaromiceti: la capacità dei Saccaromiceti di indurre una risposta IgE è stata dimostrata nei soggetti con dermatite atopica¹³, ma non nelle pazienti con vaginite. I pazienti con morbo di Chron hanno anticorpi anche ad alto titolo contro strutture della parete cellulare del lievito e contro il lievito naturale intero¹⁴.



Prima di tentare l'immunoterapia specifica si è considerato l'aspetto clinico: un tampone vaginale positivo per Saccaromiceti, un test di scatenamento orale positivo con lievito naturale seguito da dolori colici e prurito vulvovaginale e la non risposta a qualsiasi trattamento farmacologico.

L'immunoterapia specifica orale sublinguale è stata ben tollerata, rapidamente efficace: anche questa paziente era già asintomatica a 2 mesi, tampone vaginale negativo a 3 mesi, test cutanei negativi a 10 mesi da inizio terapia sia ai Saccaromiceti sia a *Candida albicans*, quindi in questo caso il sensibilizzante maggiore era il Saccaromicete.

Non sono stati fatti altri accertamenti immunologici data la sostanziale ottima salute della paziente, nessun sintomo per altre patologie, rapida risposta clinica all'immunoterapia specifica.

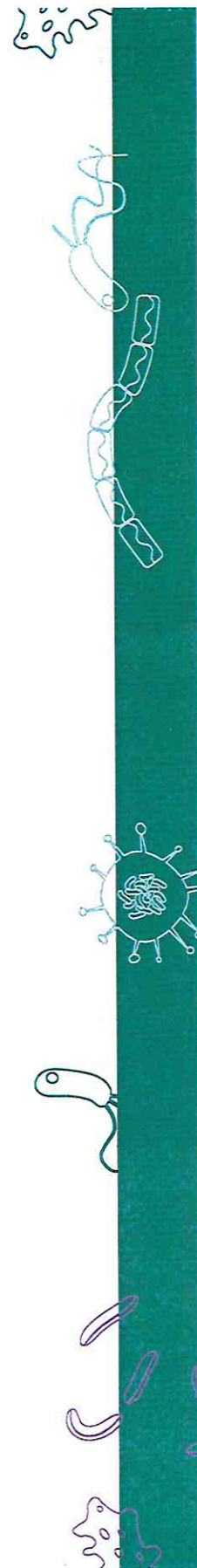
CONCLUSIONI

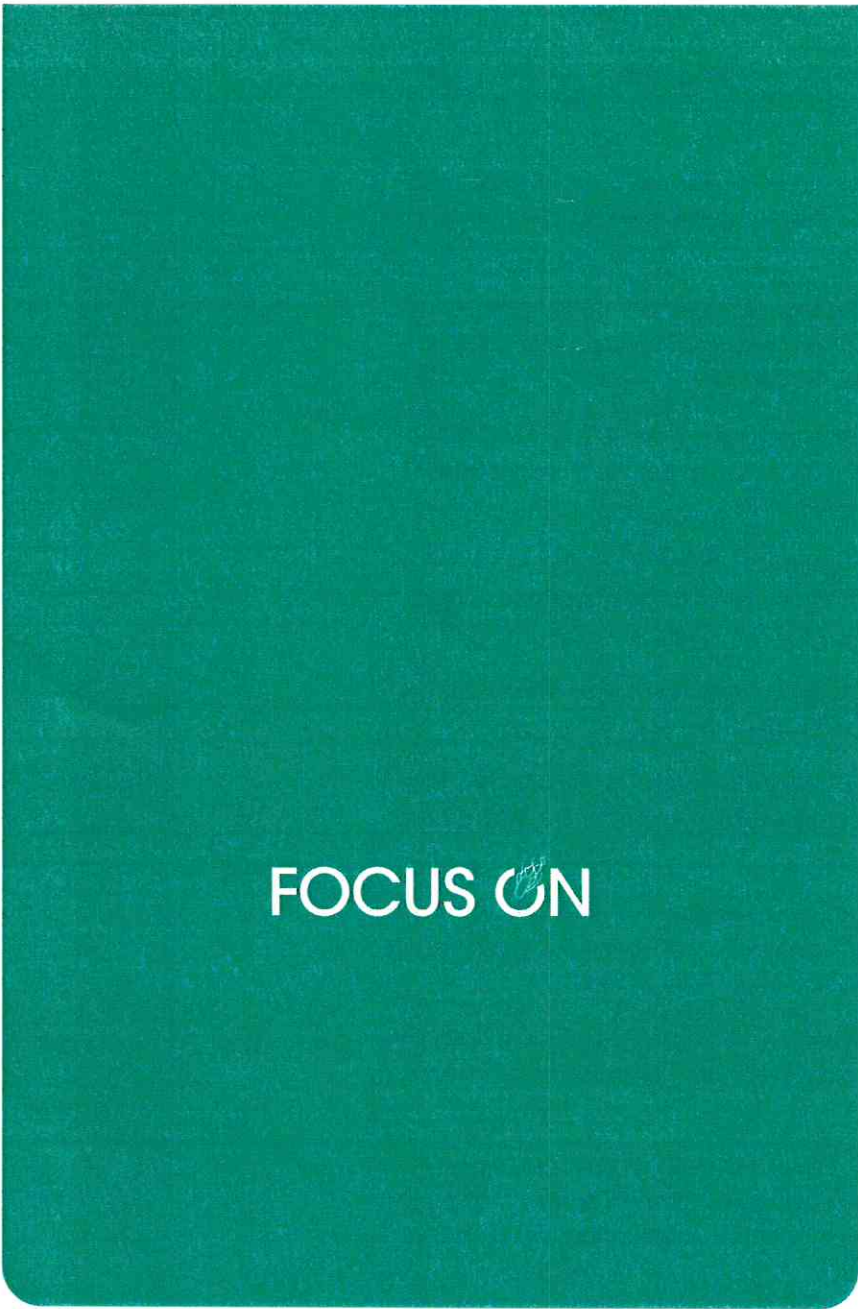
L'immunoterapia specifica iniettiva in un caso di candidosi sistemica e orale in uno di vulvovaginite da Saccaromiceti ha dimostrato di essere un trattamento sicuro, efficace, preventivo per molti anni e molto economico ove si considerino i costi molto elevati delle terapie farmacologiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Morita E, Hide M, Yoneya Y, Tanaka A, Yamamoto S. An assessment of the role of *Candida albicans* antigen in atopic dermatitis. *J. Dermatology* 1999; May; 26(5):282-7.
2. Lintu P, Savolainen J, Kortekangans-Savolainen O, Kalimo K. Systemic ketokonazole is an effective treatment of atopic dermatitis with IgE-mediated hypersensitivity to yeasts. *Allergy* 2001 Jun; 56 (6): 512-7.
3. Tanaka M, Aiba S, Takahashi K, Tagami H. *Arch Dermatol Res.* 1996 Aug; 288 (9): 495-9.
4. Matsumura N, Aiba S, Tanaka M, Aoyama H, Tamura G, Tagami H. Comparison of immune reactivity profiles against various environmental allergens between adult patients with atopic dermatitis and patients with allergic respiratory diseases. *Acta Derm Venereol* 1997 Sept; 77 (5): 388-91.
5. Cramer R, Blaser K. Allergy and immunity to fungal infections and colonization. *Eur Respir J* 2002 Jan; 19 (1): 151-7.

6. Monod M, Borg-von Zepelin M. Secreted proteinases and other virulence mechanisms of *Candida albicans*. In *Fungal Allergy and Pathogenicity*. Chem Immunol. Basel. Karger, 2002, vol 81: 114-128.
7. Agatensi L, Franchi F, Mondello R, Bevilacqua RL, Ceddia T, De Bernardis F, Cassone A. Vaginopathic and proteolytic *Candida* species in outpatients attending a gynecology clinic. *J Clin Pathol* 1991; 44: 826-30.
8. Postenaro B, Sanguinetti M, D'Amore G, Masucci L, Morace G, Fadda G. Molecular and epidemiological characterization of vaginal *Saccharomyces cerevisiae* isolates. *J Clin Microbiol*. 1999; 37 (7): 2230-35.
9. Paulitsch A, Weger W, Ginter-Hanselmayer G, Marth E, Buzina W. A 5-year (2000-4) survey of *Candida* and non *Candida* yeast species causing vulvovaginal candidiasis in Graz, Austria. *Mycoses* 2006 Nov; 49 (6): 471-5.
10. van Doorn HC, Coelingh Bennink F. Vaginal infection caused by *Saccharomyces cerevisiae*. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 139: 1093-5.
11. Nyirjesy P, Vazquez JA, Ufberg DD, Sobel JD, Boikov DA, Buckley HR. *Saccharomyces cerevisiae* vaginitis: transmission from yeast used in baking. *Obstet Gynecol* 1995 Sept; 86 (3): 326-9.
12. Richter SS, Galask RP, Messer SA, Hollis RJ, Diekema DJ, Pfaller MA. Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. *J Clin Microbiology* 2005 May; 43 (5): 2155-62.
13. Kortekangas-Savolainen O, Lammintausta K, Kalimo K. Skin prick test reactions to brewer's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) in adult atopic dermatitis patients. *Allergy* 1993 Apr; 48 (3): 147-50.
14. Lindberg E, Magnusson KE, Tysk C, Jarnerot G. Antibody (IgG, IgA and IgM) to baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*), yeast mannan, gliadin, ovoalbumin and betalactoglobulin in monozygotic twins with inflammatory bowel disease. *Gut* 1992 Jul; 33 (7): 909-13.





FOCUS ON

Questa pubblicazione è stata realizzata grazie al contributo non condizionato di



© 2019 MENTHALIA





FOCUS ON

Supplemento di Open Source in Medicina, testata giornalistica registrata presso Tribunale di Napoli
Aut. n. 32 del 18/05/2016

Tutti i diritti sono riservati in tutti i Paesi.

Nessuna parte del presente volume può essere riprodotta, tradotta o adattata con alcun mezzo (compresi i microfilm, le copie fotostatiche e le memorizzazioni elettroniche) senza il consenso scritto dell'Editore.

MENTHALIA®
Milano - Napoli

© 2019
www.menthalia.it

FOCUS ON



IMMUNOTERAPIA PER CANDIDIOSI VAGINALE E SISTEMICA DA CANDIDA ALBICANS E VULVOVAGINITE ALLERGICA CRONICA DA SACCHAROMYCES CEREVISIAE

¹Stefano Creccioni, ²Mario Rassu

¹Specialista in Allergologia, ²Primario di Microbiologia
AULSS 7 Pedemontana, Bassano del Grappa (VI) e 8 Berica, Vicenza

MENTHALIA