

Efficacia dell'associazione lattoferrina-betaglucano nel trattamento delle vulvovaginiti recidivanti e nella gestione delle ASCUS/LSIL: risultati preliminari

Matilde Sansone, Angela Capone, Raffaele Napolitano,
Tanja Bruno, Stefania Simioli, Filomena Quaglia, Laura
Letizia Mazzarelli, Pasquale Martinelli
Dip.Clinico di Gin., Ost. e Fisiopatologia della Riproduzione
Umana Centro di Rif. Reg. per le Malattie Infettive e l'AIDS
in Ost. e Gin.-Università "Federico II"-Napoli

INTRODUZIONE

Le vulvovaginiti recidivanti intese come 3 o più episodi sintomatici confermati da coltura negli ultimi 12 mesi, rappresentano una condizione che causa alla donna notevole discomfort con soventi sequele psicologiche ed al medico importanti difficoltà nel management. Mentre molte informazioni sono a nostra disposizione sulla gestione delle vulvovaginiti non complicate, ancora pochi sono gli studi inerenti la patologia recidivante soprattutto laddove fallisce la terapia eziologica. Nella eziopatogenesi delle forme recidivanti si pone sempre più l'accento sulle alterazione dell'assetto immunitario locale, mediato dalle IL soprattutto 6 e 8, e pertanto molecole come la lattoferrina e il betaglucano le quali, direttamente o indirettamente con meccanismo citochino-dipendente, permettono l'attivazione di macrofagi e cellule NK, potrebbero svolgere un ruolo chiave per il loro effetto batteriostatico e battericida nonché di killing delle cellule infettate da batteri, miceti e virus.

E' proprio questa ultima proprietà che potrebbe rendere questi principi attivi un utile coadiuvante nella gestione della paziente con colposcopia negativa ma con citologia ASCUS/LSIL ed eventuale positività per HPV ad alto rischio oncogeno (HR-HPV); condizione nella quale i presidi terapeutici a nostra disposizione non possono essere reutilizzati e per la quale è prevista solo in parte la regressione spontanea. Inoltre queste capacità immunomodulatorie potrebbero risultare utili nel follow-up postchirurgico di lesioni di alto grado al fine di ridurre la quota di persistenza di recidiva laddove la persistenza di HR-HPV sembrerebbe un importante fattore di rischio. Tali presupposti potrebbero inoltre giustificare il loro iniziale utilizzo in quelle donne HIV+ con una buona condizione immunitaria e virologica ma che presentando le problematiche sopra discusse sono maggiormente predisposte alla persistenza e/o recidiva.

Il nostro studio si pone quindi l'obiettivo di studiare l'efficacia e la sicurezza dell'associazione di tali principi attivi nella terapia e prevenzione delle vaginiti recidivanti, nella gestione delle ASCUS/LSIL con colposcopia negativa e nel follow-up post-terapia escissionale

MATERIALI E METODI

Da Gennaio a Settembre 2007 sono state arruolate 25 pazienti di età media 31 aa (19-48 aa) con episodi recidivanti di vulvovaginite micotica e/o batterica non responsivi alle terapie specifiche, 17 donne HIV- (età media 37aa) e 10 HIV+ (età media 31 aa) con colpocitologia positiva per ASCUS o LSIL e colposcopia negativa e 8 pz HIV- (età media 33aa) e 10 HIV+ (età media 35aa) in follow-up post-terapia escissionale (LEEP o conizzazione) per lesioni di alto grado. Previa consenso informato, ad esse è stata effettuata una accurata anamnesi generale per escludere patologie sistemiche (es. dismetaboliche, autoimmunitarie o infettive), anamnesi ginecologica volta ad individuare pregresse patologie e trattamenti del basso tratto genitale e, alle pazienti con vulvovaginiti recidivanti, è stato somministrato un questionario di autovalutazione della sintomatologia (bruciore, prurito, leucorrea, dispareunia) con una scala da 0 a 3 (0=assente;

1=lieve; 2:moderata; 3:intensa). Inoltre tutte le pazienti sono state sottoposte a visita ginecologica, es. colpocitologico, esame colposcopico, tampone vaginale e ricerca di HR-HPV (HybridCapture) nei casi di ASCUS/LSIL.

Per le donne HIV+ è stato considerato lo stato immunologico-virologico ed eventuale terapia antiretrovirale in corso. Dopo la visita, è stata prescritta terapia combinata topica (5 puff in unica somministrazione/die per 10gg/ mese) con un preparato a base di carbossimetil-beta-glucano/argento micronizzato (Colpofix, Progene Farmaceutici S.r.l.) e sistemica con cp contenenti lattoferrina e beta-glucano (Fattore M, Progene Farmaceutici S.r.l.) per un periodo variabile da 1 a 6 mesi. Il follow-up attuale di tali donne è compreso tra 1 e 6 mesi (1, 3 e 6 mesi) e prevede la ripetizione della colposcopia e del test di autovalutazione dei sintomi per le vaginiti recidivanti, e la colposcopia, con ripetizione a 6 mesi del pap-test con ricerca dell'HR-HPV nei casi di ASCUS/LSIL.

RISULTATI

Sono state considerate eleggibili le pazienti che avevano effettuato almeno il controllo dopo 1 mese di terapia. Tutte le donne con vulvovaginite non presentavano patologie sistemiche o ginecologiche che in qualche modo potessero giustificare la recidiva tranne una apprezzabile quota (15/75) di disturbi intestinali quale stipsi e/o colon irritabile. In 11 casi (44%) la sintomatologia e la terapia effettuata in precedenza era da ascrivere a vaginosi batterica mentre per i restanti 14 casi (56%) la diagnosi pregressa era di vulvovaginite da *Candida albicans*. 13 donne (52%) lamentavano una sintomatologia intensa mentre per le altre 12 i disturbi riferiti erano lievi o moderati ma persistenti nel tempo. Il tampone vaginale confermava la diagnosi eziologica. La colposcopia ed il pap-test sono risultati nella norma evidenziando solo lo stato infiammatorio.

Alla visita di controllo al 1° mese nel 88% (22 pz) dei casi si è avuta una scomparsa o una netta riduzione dei sintomi. Nessuna delle 8 pazienti che ha completato il follow-up a 6 mesi ha presentato recidiva.

Delle 17 pz arruolate con ASCUS/LSIL HIV-, l'HR-HPV è risultato positivo in 8 dei 10 prelievi effettuati. 6 donne (35.3%) di questo gruppo di pazienti hanno concluso i controlli che hanno evidenziato colposcopia e pap-test negativi. A 3 mesi altre 4 pz (23.5%) presentavano un follow-up colposcopico e citologico negativo. L'HR-HPV a 6 mesi è già disponibile solo per 2 delle 6 pz ed è risultato negativo (1 pz negativa ed 1 positiva al 1° controllo).

Nel gruppo delle 10 pz ASCUS/LSIL HIV+ l'HR-DNA era positivo in tutti i casi. Nessuna ha ancora completato i controlli al 6° mese. Solo 3 (30%) sono giunte al 3° mese con colposcopia e pap-test negativi.

Le 8 pazienti HIV- in follow-up post-terapia escissionale presentavano tutte un HR-HPV positivo al momento del trattamento. 4 donne (50%) hanno completato il follow-up a 6 mesi e ha mostrato pap-test, colposcopia e HR-HPV negativi. 3 pz sono giunte al controllo a 3 mesi con 2 citologie LSIL (25%) e 1 negativa.

Anche per le 11 pz HIV+ in follow-up post-escissionale l'HPV-DNA risultava positivo al trattamento. A 6 mesi sono disponibili i risultati per 3 pz (27.3%) con colposcopia, pap-test e HR-HPV negativi. Altre 4 pz (36.4%) sono giunte al 3° mese con pap-test LSIL e colposcopia positiva solo per 2 di esse.

In nessun caso è stato necessario interrompere la terapia per la comparsa di effetti collaterali sia locali che sistemici.

CONCLUSIONI

Seppur preliminari e su un numero di pazienti da ampliare, questi risultati sembrano incoraggiare l'uso dell'associazione di lattoferrina e beta-glucano, che parrebbe semplice e sicura, e pongono l'attenzione sul compartimento immunitario locale e sul fatto che un suo alterato equilibrio possa essere co-responsabile del protrarsi dell'infezione e della comparsa della recidiva sia delle comuni infezioni batteriche e micotiche che della più temibile infezione da HPV e delle lesioni ad essa correlate. È ipotizzabile quindi un loro maggiore impiego per la risoluzione di una patologia benigna ma molto

invalidante dal punto di vista psicologico come le vulvovaginiti recidivanti; per la gestione delle alterazioni citologiche di basso grado con colposcopia negativa. per le quali il trattamento chirurgico iniziale é sicuramente eccessivo e l'atteggiamento di attesa, che peraltro le linee-guida esortano ad utilizzare, potrebbe sembrare inutile e per il follow-up post-terapia, nel tentativo di favorire la clearance dell'HPV e di ridurre il rischio di recidive.

- Vorland L.H. et al. Antibacterial effects of lactoferrin B.
- Scand.J, Infect.Dis. 1999;31:179-184
- Caccavo D. et al. Antimicrobial and immunoregulatory functions of lactoferrin and its potential therapeutic application.
.Endotoxin res.2002;88(6):403-17
- Ishikado A. et al. Liposomal lactoferrin induced significant increase of the interferon-alpha (IFN-alpha) producibility in healthy volunteers.
· Biofactors.2004;21(1-4):69-72
- Watson C, Calabretto H. Comprehensive review of conventional and non-conventional methods of management of recurrent vulvovaginal candidiasis.
- Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2007 Aug;47(4):262-72,
- Verguts J. et al. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation.
BJOG. 2006 Nov;113(11):1303-7. Epub 2006 Sep 15
- Tebeu PM. Et al. The recurrence of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-positive women: a review of the literature
Int J STD AIDS. 2006 Aug;17(8):507-11.

Dott.ssa Matilde Sansone

Cell. : 3334596263

Fax : 0815096822

email ; sansonemati@libero.it