

ALL'ORIGINE DEL PROBLEMA: I BIOFILM PATOGENI

All'interno dei biofilm presenti sulle mucose urogenitali si nascondono i microbi patogeni responsabili delle cistiti. È a questo livello che bisogna intervenire. Esistono due tipi di biofilm:

BIOFILM EXTRACELLULARI

I biofilm polimicrobici extracellulari, a localizzazione prevalentemente vaginale, sono costituiti da una matrice di zuccheri complessi (esopolisaccaridica, EPS), prodotta dagli stessi germi. Questo 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 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 dell'antigene K e responsabile del 75-85% delle cistiti recidivanti. L'UPEC invade le cellule dell'urotelio (l'epitelio delle vie urinarie) per formare "comunità batteriche intracellulari" (*Intracellular Bacterial Communities*, IBCs). Una

gressione da parte di funghi del genere *Candida*, dopo terapie antibiotiche, è particolarmente rilevante nella donna geneticamente più vulnerabile alle alterazioni di tipo immunoallergico.

Microbi e funghi inattaccabili

Tra le cause neglette responsabili del mantenimento della recidività delle infezioni all'apparato urogenitale sono da considerare i biofilm patogeni: con questo termine si intendono 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 (si veda qui sopra, ndr).

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 aggredire nuovamente l'ospite. Inoltre, la ridotta attività metabolica, relativa e reversibile, li rende anche meno vulnerabili ai principi attivi che riuscissero a raggiungerli.

Primo obiettivo: i biofilm patogeni

È 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.

Infatti, 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.

Gli antibiotici sono la scelta giusta?

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.

ricca matrice polisaccaridica, circondata da un guscio protettivo di uroplachina, avvolge le IBCs, sempre pronte a riattivarsi. Avere l'*Escherichia coli* dentro le cellule dell'urotelio è come avere un terrorista in casa. Non è raggiungibile né dalle forze dell'ordine (il sistema immunitario) né dai proiettili (gli antibiotici). Queste IBCs 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 sovvertimento irreversibile delle cellule della parete della vescica fino alla temibile "cistite interstiziale".



Escherichia coli

I fattori che predispongono

Dunque la cura con antibiotici va bene solo per l'infezione acuta. Per liberarsi della tendenza alle recidive bisogna lavorare sui fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento. Tra i primi vanno diagnosticati, e curati, i problemi intestinali: stitichezza e/o sindrome dell'intestino irritabile. Va valutata la presenza di intolleranze alimentari (specie al glutine e/o al lattosio) che peggiorano la vulnerabilità alle cistiti, e tutte le condizioni che mantengono infiammata la parete dell'intestino. Non a caso i germi che colpiscono la vescica sono di netta provenienza intestinale. I germi entrano nelle cellule intestinali infiammate ("traslocazione"), arrivano nel sangue e da lì alla vescica. Attenzione al diabete, che triplica il rischio di cistiti: basta fare un prelievo di sangue per valutare la glicemia e l'emoglobina glicata, un "marcatore" del diabete. E attenzione agli zuccheri, anche se non si è diabetici (ancora) ma si hanno familiari colpiti da diabete.

Il ruolo di muscoli ed estrogeni

Bisogna anche valutare il tono del muscolo elevatore: se è contratto facilita il danno meccanico dell'uretra

durante il rapporto, oltre a causare microabrasioni dell'entrata vaginale. Questo causa dolore ai rapporti ("dispareunia") presente in circa il 50-60% dei casi di cistiti ricorrenti. Se c'è dispareunia, va curata in parallelo, cominciando dalle sue cause biologiche!

Il livello di estrogeni vaginali condiziona sia l'acidità vaginale ("pH") e l'ecosistema che abita la vagina e la difende, sia la capacità dell'uretra di difendersi dai traumi meccanici (un rapporto in condizioni di secchezza e/o di scarsa lubrificazione) e di evitare la risalita di germi dai genitali esterni. La misurazione in ambulatorio del pH è un modo semplice e indolore per valutare il livello di estrogeni in vagina. Va studiata la vescica, in collaborazione con un bravo urologo.

Stress, freddo e rapporti sessuali

Tra i fattori precipitanti ci sono il rapporto sessuale (il 60% delle cistiti compare 24-72 ore dopo un rapporto, come già anticipato), i colpi di freddo e lo stress acuto. Tra i fattori di mantenimento abbiamo l'omissione diagnostica dei fattori che mantengono il problema e una terapia inadeguata. Con una diagnosi accurata di queste diverse cause e la terapia appropriata (articolata!) sarà possibile ridurre le ci-