

HERPES RECIDIVANTE, HPV VULVOVAGINALE E DISBIOSI: QUALE LEGAME

Francesco De Seta

*Università degli Studi di Trieste
IRCCS B Garofolo*

L'herpes vaginale recidivante, il papillomavirus umano (HPV) e il microbioma vaginale sono argomenti rilevanti per la salute genitale femminile. Iniziamo esaminando ciascuno di essi separatamente e poi valutiamo le possibili connessioni fra loro.

Herpes vaginale recidivante

L'herpes vaginale recidivante è una condizione causata dal virus dell'herpes simplex (HSV), che può manifestarsi con episodi ripetuti di vesciche dolorose nelle zone genitali. Dopo la prima infezione, il virus rimane nel corpo e può riattivarsi in seguito, causando ricorrenti episodi. I fattori che possono influenzare la recidiva dell'herpes genitale includono lo stress, l'affaticamento, l'esposizione ai raggi solari e la ridotta funzione immunitaria.

L'infezione da HSV è un'affezione cutaneo-mucosa genitale che può manifestarsi in entrambi i sessi, conseguente a contatto oro-genitale durante un rapporto sessuale non protetto.

L'HSV è un virus dalla duplice sembianza. Esiste infatti in due forme principali: HSV-1 e HSV-2. Mentre un tempo venivano distinti rispettivamente in Herpes labialis ed Herpes genitalis, i due sierotipi sono invece egualmente presenti a livello orale e genitale, anche se il tipo 2 rimane comunque più coinvolto nel riscontro di lesioni ulcerative genitali.

La trasmissione del virus avviene prevalentemente durante rapporti sessuali non protetti, nei quali un membro della coppia è in fase attiva o riattivata di infezione, e quindi in grado di eliminare grandi quantità di virus attraverso le secrezioni genitali e le lesioni erpetiche. Il virus, fra un evento erpetico e l'altro, alberga nei gangli nervosi sensitivi periferici, in una condizione di latenza. Quando le difese immunitarie vengono meno, riprende la sua virulenza dando luogo a una riattivazione dell'infezione.

Dal punto di vista clinico è opportuno distinguere tra infezione primaria e riattivazione da HSV-2. Questa distinzione ha un riflesso importante anche in merito alla gravidanza.

L'infezione primaria si presenta con:

- febbre, mialgie, cefalea;
- vescicole e ulcerazioni plurime di cervice e genitali esterni;
- dolore, disuria, leucorrea e linfadenopatia inguinale.

Se coinvolta, la cervice si presenta arrossata, friabile, con lesioni ulcerative e necrotiche. L'infezione si risolve in 21 giorni e occasionalmente può complicare in forme meningoencefalitiche, viscerali o di sovrainfezione micotica o batterica.

La sintomatologia di una riattivazione è più sfumata, dura solo una settimana

e passa inosservata nel 25% circa dei casi. Quadro clinico e gravità dipendono dalla condizione immunitaria e dal sesso del soggetto in questione (fattori legati all'ospite) e dalla virulenza dell'HSV (fattore legato all'agente patogeno). Nei soggetti immunodepressi, infatti, le riattivazioni avvengono più di frequente e la sintomatologia è decisamente più grave.

L'esame obiettivo è già di per sé suggestivo di una corretta diagnosi; tuttavia, in casi dubbi, è possibile ricorrere al laboratorio per una determinazione virale diretta.

I farmaci di comune impiego sono acyclovir, amcyclovir e valacyclovir. Vengono tutti assunti per via orale, con posologie differenti a seconda del tipo di manifestazione, e sono utilizzati anche per applicazioni topiche. In caso di infezione primaria il trattamento dev'essere tempestivo, anche al solo sospetto di malattia, le dosi sono più elevate e la terapia è più lunga rispetto alle riattivazioni. Quanto alle affezioni frequentemente ricorrenti, è disponibile uno schema terapeutico preventivo giornaliero.

Papillomavirus umano

L'HPV è un virus a DNA, specie specifico ed epiteliotropo, di cui si individuano almeno 100 sierotipi differenti. Di questi, circa 30 infettano l'apparato genitale maschile e femminile, mentre 15 sono ad elevato rischio oncogeno e possono causare lesioni precancerose e cancerose della cervice uterina, della vulva e della vagina.

La trasmissione si ha attraverso rapporti sessuali non protetti e solo in minima parte tramite microparticelle virali presenti nell'ambiente. Costituiscono specifici fattori di rischio i rapporti sessuali precoci, la promiscuità sessuale, l'immunodepressione e la scarsa igiene intima.

Il virus penetra nelle cellule epiteliali vaginali, cervicali e vulvoperineali e la lesione che ne deriva, se presente, dipende dal sierotipo e dall'oncogenicità (alta o bassa) del virus. La condilomatosi vulvare, infezione benigna, è correlata spesso ai ceppi HPV 6 e HPV 11. L'infezione delle cellule epiteliali vulvari, vaginali e cervicali da parte dei ceppi HPV 16 e HPV 18 è più pericolosa in quanto, in presenza di ulteriori fattori predisponenti, può evolvere lentamente (si parla di 20-30 anni) in carcinoma squamoso.

I condilomi acuminati sono lesioni inizialmente piccole, rosse, appena rilevate, che mutano di aspetto nel tempo, ingrandendosi, confluendo e assumendo un colorito più roseo. Si tratta di formazioni facilmente identificabili in corrispondenza dei genitali esterni (vulva e pene) e della regione perineale, ma possono non essere visibili a occhio nudo, se collocati a livello cervicale. I condilomi possono permanere invariati a lungo oppure crescere tumultuosamente, ed è intuibile come grosse dimensioni possano non solo costituire un problema di natura estetica e un ostacolo al rapporto sessuale, ma sanguinare e sovrainfettarsi con facilità.

Oltre all'individuazione a occhio nudo della lesione condilomatosa esterna, è possibile confermare la presenza di lesioni HPV relate con:

- il pap-test, un esame citologico che consente di individuare la presenza di cellule epiteliali displastiche o atipiche (coilociti) fra gli elementi di esfoliazione prelevati in corrispondenza della cervice uterina;

- la colposcopia, che permette di visualizzare nel dettaglio la *portio* e il canale vaginale, evidenziare le lesioni tramite applicazione di acido acetico al 5% e successiva soluzione iodata, ed effettuare biopsie per confermare la diagnosi;
- l'HPV-DNA test, indagine immunoistochimica molto precisa che utilizza la tecnica dell'ibridazione in fase liquida per identificare la presenza del virus nel prelievo cervicale. Consente inoltre di tipizzare il virus.

Le opzioni terapeutiche della condilomatosi genitale esterna sono molteplici ed equivalenti fra loro, particolarmente efficaci nei confronti di lesioni piccole e precoci.

Nei confronti dell'HPV è ormai ben avviata una vasta campagna di prevenzione, primaria e secondaria, allo scopo di evitare l'infezione e individuare precocemente le alterazioni provocate da ceppi altamente oncogeni. Attualmente è disponibile un vaccino nonavalente che copre circa il 90% dei ceppi ad alto rischio oncogeno e il ceppi 6-11 a basso rischio. Per la prevenzione secondaria, è proposta l'esecuzione del pap-test ogni 3 anni dai 25 ai 30 anni di età, e l'HPV-DNA test oltre tale età.

Microbioma vaginale

Il microbioma vaginale è l'insieme dei batteri che popolano la vagina e contribuiscono a mantenere l'equilibrio e la salute dell'ambiente vaginale. Un microbioma vaginale sano è caratterizzato dalla predominanza di batteri "buoni" come i lattobacilli, che producono acido lattico e contribuiscono a mantenere un pH vaginale leggermente acido: un ambiente di questo tipo ostacola la crescita di batteri nocivi e contribuisce a prevenire le infezioni.

Ruolo patogeno delle disbiosi

Il collegamento fra herpes vaginale recidivante, HPV e microbioma vaginale può essere complesso. Uno squilibrio nel microbioma vaginale, noto come disbiosi vaginale, può influenzare la suscettibilità alle infezioni da herpes e HPV. Uno studio ha suggerito che una flora batterica vaginale alterata potrebbe aumentare il rischio di infezione da HPV e influire sulla progressione delle lesioni precancerose. Tuttavia, la ricerca è ancora in corso per comprendere meglio questa interazione.

È importante sottolineare che ogni individuo può rispondere in modo diverso a queste condizioni e che possono essere entrati in gioco molti altri fattori.

La prevenzione e la gestione dell'herpes vaginale recidivante e delle infezioni da HPV richiedono una serie di approcci, fra cui l'adozione di pratiche sessuali sicure, l'uso dei vaccini anti HPV, la promozione di un sistema immunitario sano e il mantenimento di un equilibrio del microbioma vaginale attraverso un'alimentazione equilibrata.

Bibliografia

- Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical microbiology reviews* 2003, 16, 1-17.
- Campisciano G, Gheit T, De Seta F, Cason C, Zanotta N, Delbue S, Ricci G, Ferrante P, Tommasino M, Comar M. Oncogenic virome benefits from the different vaginal microbiome-immune axes. *Microorganisms* 2019, 7.
- Campisciano G, Zanotta N, Licastro D, De Seta F, Comar M. In vivo microbiome and associated immune markers: New

- insights into the pathogenesis of vaginal dysbiosis. *Scientific reports* 2018, 8, 2307.
- Fettweis JM, Serrano MG, Sheth NU, Mayer CM, Glascock AL, Brooks JP, Jefferson KK, Buck GA. Species-level classification of the vaginal microbiome. *BMC genomics* 2012, 13 Suppl 8, S17.
 - Gheit T, Billoud G, de Koning MN, Gemignani F, Forslund O, Sylla BS, Vaccarella S, Franceschi S, Landi S, Quint WG, et al. Development of a sensitive and specific multiplex PCR method combined with DNA microarray primer extension to detect betapapillomavirus types. *Journal of clinical microbiology* 2007, 45, 2537-2544.
 - Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: Role of persistence. *Journal of the National Cancer Institute* 2010, 102, 1478-1488.
 - Mazzei P, Piccolo A, Nugnes L, Mascolo M, De Rosa G, Staibano S. Metabolic profile of intact tissue from uterine leiomyomas using high-resolution magic-angle-spinning (1)h nmr spectroscopy. *NMR in biomedicine* 2010, 23, 1137-1145.
 - Schiller JT, Castellsague X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine* 2012, 30 Suppl 5, F123-138.
 - Zhang D, Li T, Chen L, Zhang X, Zhao G, Liu Z. Epidemiological investigation of the relationship between common lower genital tract infections and high-risk human papillomavirus infections among women in beijing, china. *PLoS one* 2017, 12, e0178033.
 - Zekan J, Skerlev M, Milic L, Karelavic D. Human papillomavirus-related diseases of the female lower genital tract: Oncogenic aspects and molecular interaction. *Collegium antropologicum* 2014, 38, 779-786.

MICROBIOTA, INFIAMMAZIONE E DOLORE NELLA DONNA



**“L'essenziale
è invisibile agli occhi”**

*(Antoine de Saint-Exupéry,
Il piccolo Principe)*

MILANO 13 settembre 2023

**ATTI E APPROFONDIMENTI
DI FARMACOLOGIA**

A cura di Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini

P R O G R A M M A

08:45-09:00 Presentazione del corso e benvenuto ai partecipanti
Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini

09:00-11:05 Microbiota intestinale e salute della donna: lo scenario chiave in dieci letture - Parte prima

Introducono: Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini, Linda Vignozzi

09:00-09:25 **Microbiota intestinale: dalla ricerca alla rivoluzione nella pratica clinica**
Vincenzo Stanghellini (Bologna)

09:25-09:50 **Microbiota intestinale e contraccezione ormonale**
Giovanni Grandi (Modena)

09:50-10:15 **Microbiota intestinale e sindrome metabolica**
Annamaria Colao (Napoli)

10:15-10:40 **Microbiota intestinale e disendocrinie**
Linda Vignozzi, Elisa Maseroli (Firenze)

10:40-11:05 **Microbiota intestinale, bioritmi e dolore**
Alessandra Graziottin (Milano)

11:05-11:30 **Coffee-break**

11:30-13:00 Tavola rotonda: Microbiota e metabolismo ormonale

Moderatori: Giovanni Grandi, Anna Maria Paoletti

11:30-11:45 **Adolescenti, junk food, disbiosi e policistosi ovarica: quali legami**
Alessandra Graziottin (Milano)

11:45-12:00 **Disbiosi ed endometriosi**
Silvia Baggio (Verona)

12:00-12:15 **Microbiota vulvovaginale e contraccezione ormonale**
Angela Cuccarollo (Verona)

12:15-12:30 **Microbiota vulvovaginale e testosterone: quali relazioni**
Elisa Maseroli (Firenze)

12:30-12:45 **Microbiota intestinale e terapie ormonali sostitutive**
Anna Maria Paoletti (Cagliari)

12:45-13:00 **Discussione**

13:00-13:45 **Lunch**

13:45-15:50 Microbiota intestinale e salute della donna: lo scenario chiave in dieci letture - Parte seconda

Introducono: Sabrina Giglio, Filippo Murina, Alberto Revelli

13:45-14:10 **Microbiota e genomica**
Sabrina Giglio (Cagliari)

14:10-14:35 **Microbiota intestinale, vaginale, endometriale: impatto sulla fertilità**
Alberto Revelli (Torino)

- 14:35-15:00 **Disbiosi e gravidanza**
Nicoletta Di Simone (Milano)
- 15:00-15:25 **Disbiosi: la sfida della candidiasi recidivante vaginale**
Filippo Murina (Milano)
- 15:25-15:50 **Probiotici pre- e post-operatori e outcome chirurgico**
Stefano Uccella (Verona)

15:50-16:50 Tavola Rotonda: Disbiosi uroginecologiche e infezioni recidivanti. Con flash sull'igiene intima

Moderatori: Nicoletta Di Simone, Filippo Murina

- 15:50-16:05 **Disbiosi intestinale e biofilm patogeni nelle cistiti**
Daniele Grassi (Modena)
- 16:05-16:20 **Herpes recidivante, HPV vulvovaginale e disbiosi: quale legame**
Francesco De Seta (Trieste)
- 16:20-16:35 **Microbiota vulvovaginale e perineale: ruolo dell'igiene intima**
Alice Guarano (Milano)
- 16:35-16:50 **Discussione**

16:50-19:05 Tavola Rotonda: Disbiosi, menopausa e impatto clinico

Moderatori: Alessandra Graziottin, Francesco De Seta, Stefano Uccella

Parte prima - Dopo un tumore al seno: come curare la sindrome genitourinaria della menopausa

- 16:50-17:05 **Microbiota vaginale e terapie biofisiche**
Filippo Murina (Milano)
- 17:05-17:20 **Atrofia, disbiosi vulvovaginale e ossigenoterapia**
Maggiorino Barbero (Torino)
- 17:20-17:35 **Disbiosi e atrofia vulvovaginale / GSM: ruolo dell'ospemifene**
Dario Recalcati (Milano)
- 17:35-17:50 **Disbiosi vulvovaginale e riabilitazione uroginecologica**
Fabiana Giordano (Napoli)

Parte seconda - Post menopausa: disbiosi e fragilità

- 17:50-18:05 **Disbiosi e fragilità: inquadramento generale**
Roberta Scairati (Napoli)
- 18:05-18:20 **Diagnostica integrata per sarcopenia e osteopenia**
Antonio Gianluca Castellaneta (Milano)
- 18:20-18:35 **I probiotici come alleati sistemici anti-fragilità**
Francesco De Seta (Trieste)
- 18:35-18:50 **Probiotici, integratori e strategie anti-age**
Alessandra Graziottin (Milano)

- 18:50-19:05 **Discussione**

-
- 19:05-19:15 **Conclusioni e compilazione questionario ECM**

Presentazione	<i>Pag. 06</i>
Ringraziamenti	<i>Pag. 09</i>
Microbiota intestinale: dalla ricerca alla rivoluzione nella pratica clinica	<i>Pag. 10</i>
Microbiota intestinale e disendocrinie	<i>Pag. 15</i>
Microbiota intestinale, bioritmi e dolore	<i>Pag. 19</i>
Adolescenti, junk food, disbiosi e policistici ovarica: quali legami	<i>Pag. 27</i>
Endometriosi e disbiosi	<i>Pag. 39</i>
Microbiota vulvo-vaginale e contraccezione ormonale	<i>Pag. 45</i>
Microbiota vulvovaginale e testosterone: quali relazioni	<i>Pag. 57</i>
Microbiota intestinale e terapie ormonali sostitutive	<i>Pag. 61</i>
Microbiota e genomica	<i>Pag. 65</i>
Microbiota intestinale, vaginale, endometriale: impatto sulla fertilità	<i>Pag. 69</i>
Disbiosi e gravidanza	<i>Pag. 74</i>
Disbiosi: la sfida della candidiasi recidivante vaginale	<i>Pag. 79</i>
Probiotici pre- e post-operatori e outcome chirurgico	<i>Pag. 82</i>
Disbiosi intestinale e biofilm patogeni nelle cistiti	<i>Pag. 86</i>
Herpes recidivante, HPV vulvovaginale e disbiosi: quale legame	<i>Pag. 92</i>
Microbiota vulvovaginale e perineale: ruolo dell'igiene intima	<i>Pag. 96</i>
Microbiota vaginale e terapie biofisiche	<i>Pag. 102</i>
Atrofia vaginale da carenza estrogenica: trattamento coniugato con ossigeno normobarico e acido ialuronico	<i>Pag. 105</i>

Disbiosi vulvovaginale e sindrome genitourinaria della menopausa: ruolo dell'ospemifene	<i>Pag. 109</i>
Disbiosi vaginale: ruolo della riabilitazione uroginecologica	<i>Pag. 112</i>
Disbiosi e fragilità nella donna	<i>Pag. 114</i>
I probiotici come alleati sistemici anti-fragilità	<i>Pag. 119</i>
Probiotici, integratori e strategie anti-age: focus sui connettivi	<i>Pag. 125</i>

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

Microbioma intestinale: evoluzione dei metodi di studio e indicazioni per il clinico	<i>Pag. 135</i>
Microbiota vaginale e disbiosi permissivi	<i>Pag. 143</i>
Regolazione del dolore attraverso il microbiota intestinale: potenziali meccanismi e strategie di intervento	<i>Pag. 151</i>
Disbiosi e PCOS: ruolo dell'alfa-lattoalbumina	<i>Pag. 161</i>
Dolore genitale e sessuale dopo il parto: il ruolo del timolo nell'igiene intima	<i>Pag. 174</i>