

È per questa ragione che concordemente con la maggioranza degli AA. noi consideriamo ottimale, in una coppia sterile per anovulatorietà del ciclo, il trattamento con Pergonal ed HCG che sconfini nella modica iperstimolazione, tanto più si associano condizioni dell'uno o dell'altro partner sfavorevoli al concepimento.

RIASSUNTO

Gli autori descrivono la loro esperienza nella terapia della sterilità endocrina femminile con l'uso di Gn. RH — clomifene + HCG — HMG + HCG.

Nella terapia con Pergonal 500 + HCG vengono riferiti due casi clinici di iperstimolazione; l'uno esitato in gravidanza singola e parto spontaneo a termine; l'altro in parto abortivo al V mese di 8 gemelli, seguito, a distanza di alcuni mesi, da una gravidanza singola con parto a termine normale.

BIBLIOGRAFIA

1. Yen S. S. C., Rebar R., Vandenberg G., Naftolin F., Jud H., Ehara Y., Ryan K. Y., Rivier J., Amass M., Guillemin R.: *Clinical studies with synthetic LRF, Hypothalamic Hypophysiotropic Hormones*, Acapulco 1972, Ed. Excerpta Med. 1973. - 2. Ros A., Bouché M., Dolcetta G.: *Clin. Exper. Obst. Gynec.* 1974 (in corso di stampa). - 3. Gambrell Jr. R. D., Greenblaat R. B.: *Risks in the modern treatment of infertility*, Risks in the practice of modern obstetrics Ed. S. Aladjem, Mosky Co. 1972. - 4. Geller S., Scholler R.: *Potentialization du corp jaune par le traitement sequentiel Clomiphene + HCG*, Le corp jaune, Masson Ed. 1973. - 5. Cagnazzo G., Ros A.: *Mon. Ost. Gin. Endocr. Metab.* 35, 174, 1964. - 6. Edwards R. G.: *Am. J. Obst. Gynec.* 117, 587, 1973. - 7. Spadoni L. R., Kitchin J. D., Schindler A. E., Ratanasopa V., Herrmann W. L.: *J. Clin. Endocr.* 27, 1738, 1967.

Il problema delle flogosi vaginali in gravidanza

G. D. MONTANARI

Nonostante che, tra i sintomi denunziati dalle gravide ed i segni che in esse si possono rilevare, la leucorrea risulti uno dei più frequenti, a tale disturbo non viene attribuito quasi mai il valore che merita. Ciò dipende da numerose ragioni.

In primo luogo si può dire che, anche in gravidanza, si ripercuotano gli effetti della Babele terapeutica che normalmente domina questo aspetto della pratica ginecologica extragravidica. Il nostro armamentario terapeutico ci mette a disposizione talmente tanti preparati antiflogistici endovaginali, che decantano

Università di Padova Scuola Autonoma di Ostetricia di Bolzano (Dir. suppl.: Prof. G. D. Montanari).

Relazione al « Corso di Medicina preventiva nella gravidanza e nella prima infanzia ». Bolzano, Haus der Kultur Walther von der Vogelweide, 29 settembre 1972.

virtù miracolose, che non tutti i medici sono in grado di resistere alla tentazione di prescriverli indiscriminatamente. Come risulta dall'Informatore Farmaceutico i preparati antiflogistici vaginali di cui dispongono in Italia, sia sotto forma di candele che di ovuli o di lavande superano i 150. Tali preparati, congegnati in modo da combattere contemporaneamente (in maniera non sempre efficace) vari tipi di infezione, vantano nel foglietto esplicativo che li accompagna, proprietà terapeutiche tali che il medico non avvertito si sente autorizzato a prescriberli, certo di ottenere in tal modo la sicura guarigione della malattia. Spesso, cioè, proprio fidandosi delle virtù decantate dai produttori, si è portati a non seguire la regola che normalmente domina la pratica medica secondo la quale prima si deve fare la diagnosi e poi la terapia. Si è indotti cioè a saltare il primo tempo, passando direttamente al secondo e causando così tanti insuccessi terapeutici, tante recidive e tanti danni alla gestante.

Altre ragioni della scarsa considerazione in cui generalmente sono tenute le manifestazioni cliniche che si suppongono legate ad una flogosi vaginale non dipendono dal medico bensì dalla paziente. Molte gestanti ritengono che anche un'abbondante leucorrea non esprima sempre una manifestazione patologica ma solo uno degli aspetti fisiologici della biologia della vagina in gravidanza. Se questa credenza può risultare (come vedremo) almeno in una piccola parte dei casi giustificata, è, nella stragrande maggioranza delle pazienti, ingiustificato frutto dell'ignoranza.

Ultimo fattore che ha importanza nel ritardo diagnostico di tali forme morbose è la frequente e naturale ritrosia delle gestanti che le porta a denunciare malvolentieri sintomi di tale natura.

Va detto innanzitutto che all'incirca dieci su cento gravide che presentano delle perdite vaginali non sono affette da alcun tipo di vaginite, ma solo da un fisiologico aumento della secrezione vaginale che, oltre alla congestione ed all'ipertrofia dell'epitelio vaginale causate dagli ormoni gravidici, è legato anche alla eversione e all'ipersecrezione dell'epitelio endocervicale creatosi nella gestante per ragioni ormonali oltre che meccaniche.

Come è possibile distinguere nella gravida una leucorrea fisiologica da una leucorrea patologica? Tale distinzione può essere fatta in due modi: in primo luogo attraverso una più accurata analisi dei sintomi e dei segni; in secondo luogo attraverso l'impiego di routine degli esami che vanno eseguiti in tutte le pazienti che accusino leucorrea e cioè: 1) esame a fresco con il microscopio normale, o meglio con quello a contrasto di fase, di un campione del contenuto vaginale; 2) esame colposcopico dell'esocollo e della parte visibile della vagina; 3) esame citologico con colorazione secondo Papanicolaou; 4) eventuale colorazione di Gram oppure con il bleu di metilene di uno striscio allestito con il contenuto vaginale per una valutazione qualitativa della flora batterica; e 5) eventuale coltura con antibiogramma del contenuto vaginale stesso.

Nella leucorrea fisiologica della gravida, l'accurata analisi dei sintomi e dei segni rivela che la perdita vaginale, pur potendo talvolta essere abbastanza abbondante, è caratteristicamente scarsa e non irritante. Non si osserva perciò prurito o comunque irritazione vulvo-perineale, a meno che la paziente non sia molto grassa; in tal caso si può alla lunga verificare la comparsa di segni e sintomi di irritazione cutanea.

Dal punto di vista degli esami, la leucorrea fisiologica della gravida non dimostra nulla all'esame a fresco né a quello citologico con colorazione di Papanicolaou. Si osserveranno cellule epiteliali desquamate con il caratteristico quadro

gravidico, bacilli di Döderlein in abbondanza e muco. In colposcopia la mucosa cervico-vaginale si dimostrerà normalmente iperemica a causa dello stato gravidico. Con l'applicazione del liquido di Schiller, tale mucosa non apparirà punteggiata in bianco come accade nelle vaginiti, ma assumerà un colore brunomogano uniforme.

Non c'è bisogno di alcuna terapia nella leucorrea fisiologica. Si spiegherà il fenomeno alla paziente e le si raccomanderà un'accurata igiene vulvo-perineale. Niente candele, niente ovuli e soprattutto niente lavande.

Abbiamo finora detto che su dieci gravide che accusano perdite vaginali, una presenta una leucorrea fisiologica. Vediamo ora che cosa hanno le altre. Due delle rimanenti nove gestanti che denunciano leucorrea saranno affette da vulvo vaginite aspecifica.

Con questo termine s'intende riferirsi ad un'inflammazione della vagina causata da infezione batterica. Si parla di vaginite aspecifica dopo aver escluso altri importanti e noti agenti eziologici di vaginite e principalmente: il gonococco, la *Candida albicans* ed il *Trichomonas vaginalis*.

Tra i germi che più spesso sono causa di vaginite aspecifica nella gravida si notano, nell'ordine di frequenza, gli stafilococchi, gli enterococchi, gli streptococchi, i coli e l'emofilo vaginale.

Da un punto di vista clinico la perdita vaginale in questi casi non ha caratteristiche particolari. All'esame citologico è possibile a volte riconoscere indirettamente, attraverso le modifiche indotte nel quadro stesso, la probabile natura del germe. Così l'emofilo vaginale si affolla sulla superficie delle cellule vaginali desquamate.

Anche in colposcopia il quadro della vaginite aspecifica è vario; si apprezza in genere una mucosa che, dopo applicazione del liquido di Schiller, dimostra una fine punteggiatura.

La terapia delle vaginiti aspecifiche si basa sulla somministrazione di tetraciline o di sulfamidici sotto forma di candele o creme vaginali. Per prevenire la comparsa di un'infezione secondaria da *Candida albicans* è buona regola associare sempre localmente un antibiotico antifungino: la nistatina. Se la malattia non guarisce dopo due cicli di terapia, è probabile che si tratti di ceppi batterici resistenti agli antibiotici fino ad allora usati. È consigliabile in tal caso allestire delle colture con il contenuto vaginale e, una volta isolato il germe responsabile della flogosi, saggiare in vitro a quale antibiotico è più sensibile. Si deve cioè fare anche un antibiogramma.

Abbiamo detto che su dieci gravide che accusano perdite vaginali una ha una leucorrea fisiologica e le altre due una vaginite aspecifica. Cerchiamo di continuare a vedere quale tipo di vaginite hanno le rimanenti. Due di queste saranno affette da vaginite da *Trichomonas vaginalis*.

È noto che questo protozoo è ospite abbastanza frequente della vagina. Le statistiche parlano di una frequenza media dal 9 al 55 per cento delle adulte. In Italia la frequenza della trichomoniasi femminile sembra essere vicina al 20 per cento.

L'incidenza delle flogosi vaginali causate da questo protozoo parassita varia con il livello socio-economico delle popolazioni ed è maggiore presso le classi economicamente e socialmente meno elevate. Tale incidenza è in gravidanza eguale a quella che si osserva nello stato non gravidico. Ciò depone per il fatto che la gestazione non influenza in alcun modo l'insorgenza della malattia.

Quello che maggiormente interessa riguardo alla genesi di tale infestazione

(e che ancor oggi è pochissimo noto) è che la trichomoniasi è prevalentemente una malattia sessuale, il che sta a significare che i rapporti sessuali hanno un importante ruolo nella trasmissione del *Trichomonas* da soggetto a soggetto. La maggior parte degli insuccessi terapeutici, oggi che disponiamo di farmaci in grado di guarire l'affezione, non dipende dall'inadeguatezza del trattamento, ma dal fatto che si tratta di reinfestazioni da parte del partner sessuale maschile. L'uomo infatti può essere portatore sano della trichomoniasi; non ha cioè sintomi ma alberga i parassiti nell'uretra e nelle vescichette seminali. Le colture dello sperma dei partner sessuali delle pazienti affette da trichomoniasi vaginale si dimostrano quasi sempre positive per il protozoo.

Un certo numero di casi di tale affezione vaginale può verificarsi però anche per contagio extragenitale. Il *Trichomonas vaginalis* è in grado infatti di sopravvivere al di fuori del corpo dell'ospite a temperatura ambiente per oltre un'ora per cui alcuni oggetti (come le tavole dei gabinetti) o la biancheria intima ed i costumi da bagno possono funzionare da agenti di trasmissione.

Da un punto di vista clinico la trichomoniasi vaginale provoca perdite schiumose, verdastre e maleodoranti. A queste si associano spesso gradi variabili di edema e di irritazione della vulva, con prurito e bruciore intravaginale. Talvolta sono presenti sintomi urinari soprattutto a tipo di minzione frequente e dolorosa. Ciò dipende dal fatto che alla vaginite da *Trichomonas* si associa, nel 50 per cento dei casi, anche un'uretrite e molto più raramente una cistite. Un ultimo ma non meno importante disturbo è la dispareunia ossia il dolore o l'impedimento ai rapporti sessuali.

Gli esami a fresco dimostrano il flagellato mobile che ha l'aspetto di una pera. La citologia secondo Papanicolaou permette di riconoscerlo come un corpicciolo verdastro oltre che dalle alterazioni cellulari che sono la policromatofilia dei citoplasmi (ossia la doppia colorazione delle cellule) e l'alone chiaro attorno al nucleo.

In colposcopia caratteristiche sono le perdite verdastre schiumose e l'aspetto arrossato della mucosa. Nella donna la diagnosi di laboratorio è quindi facile e solo raramente si deve ricorrere alla coltura.

La terapia della trichomoniasi vaginale dev'essere condotta sia nella paziente che nel suo partner sessuale in modo da evitare delle reinfezioni. Attualmente possiamo utilizzare un chemioterapico, il metronidazolo, che è specifico per la trichomoniasi. La sua efficacia è notevole. In pazienti affette da trichomoniasi e internate in carcere (dove cioè non erano possibili rapporti sessuali e quindi eventuali reinfestazioni) il tasso di guarigione con il metronidazolo si è dimostrato pari al 99 per cento.

Abbiamo finora detto che su dieci gravide che accusano perdite vaginali una è affetta da leucorrea fisiologica, due da vaginite aspecifica ed altre due da vaginite da *Trichomonas vaginalis*. Delle rimanenti cinque, ben quattro presenteranno una vaginite da *Candida albicans*, lo stesso fungo che provoca il « mugghetto » nei bambini.

La *Candida albicans* è praticamente ubiquitaria. La si trova cioè normalmente un po' dappertutto: nel formaggio, nel the, nella margarina, nella birra, nella vegetali così come nella bocca, sulla cute, nell'intestino e nella vagina di circa il 40 per cento delle donne perfettamente normali. Il problema consiste nel capire perché ad un certo momento questo fungo, da ospite innocuo ed abituale dell'organismo oltre che di altre sedi, divenga patogeno.

Molte condizioni fisiopatologiche spontanee (quali la gravidanza e il diabete)

o provocate (mediante la somministrazione di antibiotici o della « pillola » anti-fecondativa) favoriscono tale virulentazione. Il potere patogeno del fungo è sicuramente influenzato dallo stato ormonale dell'organismo che lo ospita. Forse il glicogeno degli epitelii ne favorisce la crescita e ciò spiegherebbe la frequenza della candidiasi vaginale nel diabete, nella gravidanza e nei trattamenti ormonali antifecundativi, che riproducono in parte il quadro endocrino della gestazione.

Va segnalato anche il progressivo aumento dell'incidenza della vaginite da *Candida albicans*. Mentre una volta il rapporto trichomoniasi-candidiasi era di 4 a 1 a favore del *Trichomonas* ora è di circa 2 a 1 a favore della *Candida* e ciò è soprattutto vero in gravidanza.

Da un punto di vista clinico la Candidiasi vaginale si manifesta attraverso prurito vulvare, perdite vaginali biancastre formate da piccoli fiocchi secchi, aderenti, simili a formaggio. In questo tipo di vaginite c'è inoltre intensa dispareunia. L'esame a fresco permette di vedere abbastanza agevolmente il fungo con le sue caratteristiche ife filamentose e le spore. Lo striscio colorato secondo Papanicolaou consente d'identificare meglio queste strutture.

La colposcopia dimostra una mucosa arrossata, ma soprattutto evidenzia bene il carattere delle perdite. Nel caso di diagnosi dubbia è bene ricorrere alla coltura su terreno di Nickerson; è un semplice test che permette di rivelare nel proprio ambulatorio anche le forme più subdole.

Qual'è la terapia di questa noiosa affezione? In primo luogo bisogna, quando possibile, annullare il fattore predisponente (diabete, « pillola », antibiotici, ecc.). Il secondo provvedimento consiste nel trattare localmente la paziente con antibiotici antifungini quali la nistatina e la candicidina e con chemioterapici locali, quali la clordantoina. Specie in gravidanza le recidive, proprio per il permanere dell'iperstimolazione ormonale, sono frequentissime.

Abbiamo spiegato la natura delle perdite vaginali in nove gravide delle dieci che le accusavano. Ci resta da valutare l'ultimo caso. In questo sono comprese le cause più diverse di flogosi vaginale che vanno dal corpo estraneo all'irritazione chimica o al pessario in gravidanza. Rientrano tra queste forme rare anche la vaginite gonococcica, che va però nuovamente riprendendo piede, e le localizzazioni vulvari della sifilide e della tubercolosi.

Concludendo, poiché alcune donne si presentano al personale sanitario (medici, ostetriche, ecc.) per la prima e forse per l'unica volta in occasione di una gravidanza, è buona regola non sottovalutare mai i sintomi che denunciano e tra questi anche la leucorrea. Sottoponendole ad adeguate indagini diagnostiche si potrà prescrivere loro un trattamento efficace della vaginite, evitando che tale noiosa ed umiliante affezione le accompagni per lungo tempo e talvolta per tutta la vita.

RIASSUNTO

Vengono sottolineati i principali aspetti diagnostici e terapeutici delle flogosi vaginali che si possono verificare durante lo stato di gestazione. Si sottolineano soprattutto i caratteri differenziali tra i vari tipi di vaginite e le varie modalità terapeutiche.