

Il problema LUE: epidemiologia e test di screening

Andrea Tomasini



La Storia

“Il fuoco dell’amore che riscalda le acque”

- con questo celebre sonetto, secondo alcuni esperti, Shakespeare avrebbe voluto riferirsi con una metafora ad una malattia venerea che rende doloroso urinare: la sifilide nella fattispecie che, sempre secondo gli esperti, avrebbe afflitto il poeta negli ultimi anni della sua vita. Questo per dire che la sifilide non è esattamente una nuova malattia e anzi se ne parla dal XVI secolo, (retaggio dei primi viaggi degli spagnoli dalle americhe?).
- Ma il fatto che sia una malattia così datata non la rende automaticamente una malattia del passato, anzi...

Di Napoli o di Francia, ma sempre degli altri

- Alla fine del '400 fa la sua comparsa in Occidente una malattia, la cui gravità era molto superiore a quella odierna: la sifilide.
- La colpa fu ascritta ai soldati mercenari di Carlo VIII di Francia, tra i quali v'erano alcuni reduci delle imprese di Cristoforo Colombo, che forse avevano contratto la malattia presso le amerindie.
- Il popolo la chiamò subito "*mal francioso*", ma anche "*mal de Naples*", essendosi i primi casi verificati a Napoli, durante l'occupazione francese.
- La questione della reale origine della sifilide non è stata ancora completamente risolta anche se gli studiosi sembrano ormai avere le idee piuttosto chiare.

Le cose potrebbero essere andate in due modi.

1. La sifilide, esisteva allo stato endemico nel Nuovo Mondo, sarebbe stata importata dai marinai di Colombo reduci dalla prima spedizione, oltre che dalle belle indiane trasportate poi come merce rara nel Vecchio Continente.
2. La sifilide sarebbe esistita in Europa già prima della scoperta dell'America. Le furiose epidemie del XVI secolo non sarebbero state altro che la riaccensione occasionale della malattia, per motivi sconosciuti. Ritengono che la sifilide sia esistita già in tempi preistorici, nell'età neolitica ma anche prima, infatti nelle aree dell'ex Unione Sovietica, sono stati rinvenuti degli scheletri risalenti al 2000 a.c. con lesioni ossee patognomiche; c'è da dire ad onor del vero che le lesioni rinvenute si sarebbero potute confondere con vecchie lesioni lepromatose. Identificano pertanto nella rapida urbanizzazione la causa principale della pandemia che coinvolse l'Europa e gran parte dell'Asia dopo il 1500.

Attenti ad Apollo!

- Al tempo di Colombo la sifilide non si chiamava così. Questo nome le verrà dato oltre trent'anni dopo (esattamente nel 1530) dal medico-filosofo-poeta veronese Gerolamo Fracastoro (1478-1553), collega e amico di Copernico, che nei suoi tre libri 'Syphilis sive de morbo gallico' descrive gli aspetti clinici di una malattia a suo avviso "portata da empie guerre dei Galli". Per essa conia il termine di sifilide prendendo come spunto il mito del pastorello Sifilo, che per aver offeso Apollo fu da questi punito con quella terribile malattia che ricopriva tutto il corpo di ulcere.

Lŭēs

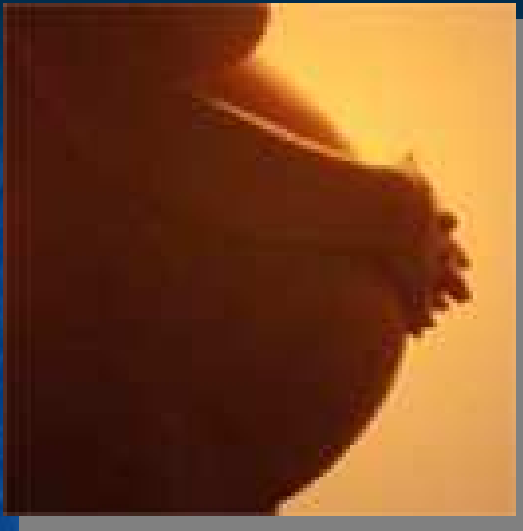
lŭēs, luis

- s. f. III decl.
- 1 epidemia, pestilenza, malattia epidemica, contagio
2 (trasl.; usato anche come insulto) calamità, flagello, peste
3 corruzione dei costumi
4 liquido che si espande.
- Il termine Lue deriva dal latino lues venereum, ed era originariamente applicato ad ogni malattia venerea (la lue si associava ed è spesso ancora associata alla gonorrea).

La cultura come fattore di rischio?

- Fra le vittime illustri del morbo, anche a dimostrazione che la malattia non prediligeva solo gli strati sociali più bassi: Beethoven, Schumann, Schubert, Paganini, Donizetti, Nietzsche, Oscar Wilde.





Eziologia

Questa malattia è dovuta ad una spirocheta evidenziata nel 1905 dal biologo F. Schaudinn e dal sifilografo E. Hoffmann di Amburgo: l'agente patogeno fu chiamato dapprima "Spirocheta Pallida", in seguito "Treponema Pallido".

Epidemiologia

La Sifilide è una malattia infettiva, contagiosa, trasmessa mediante le ferite e le ulcere che si formano nelle zone genitali, rettali e sulla bocca a seguito di contatto sessuale; più raramente è trasmessa incidentalmente (puntura), per via ematica (trasfusione) e anche per via transplacentare (dalla madre al feto: **SIFILIDE CONGENITA "CONNATALE"**).



Eziologia

- La sifilide è una malattia infettiva trasmessa principalmente per via sessuale, causata dal *treponema pallidum subsp.pallidum*, batterio mobile spiraliforme appartenente all'Ordine Spirochetales, Famiglia Treponemataceae.
- Il batterio filiforme, appare filamentoso ed avvolto a spirale e le sue dimensioni in lunghezza sono nell'ordine di 5 micron – 15 micron con un diametro trasverso tra 0,1 micron e 0,2 micron.
- Si moltiplica per scissione semplice con divisione trasversale ed al contrario di molti consimili della sua famiglia, per le sue particolari esigenze nutritive e metaboliche, non può essere coltivato in vitro o meglio può esserlo solo per breve tempo con un massimo sopravvivenza di 7 giorni a 35°, in terreno particolarmente arricchito ed in presenza di CO₂.
- In azoto liquido mantengono la loro vitalità mentre proliferano in maniera eccellente nei testicoli di coniglio. Non sopravvivono più di 48 ore nel sangue da trasfondere conservato nelle emoteche.

AGENTE EZIOLOGICO

IL **Treponema Pallidum**,
appartiene alla famiglia delle
treponematacee, batteri di forma
elicoidale, mobili, a divisione
trasversale.



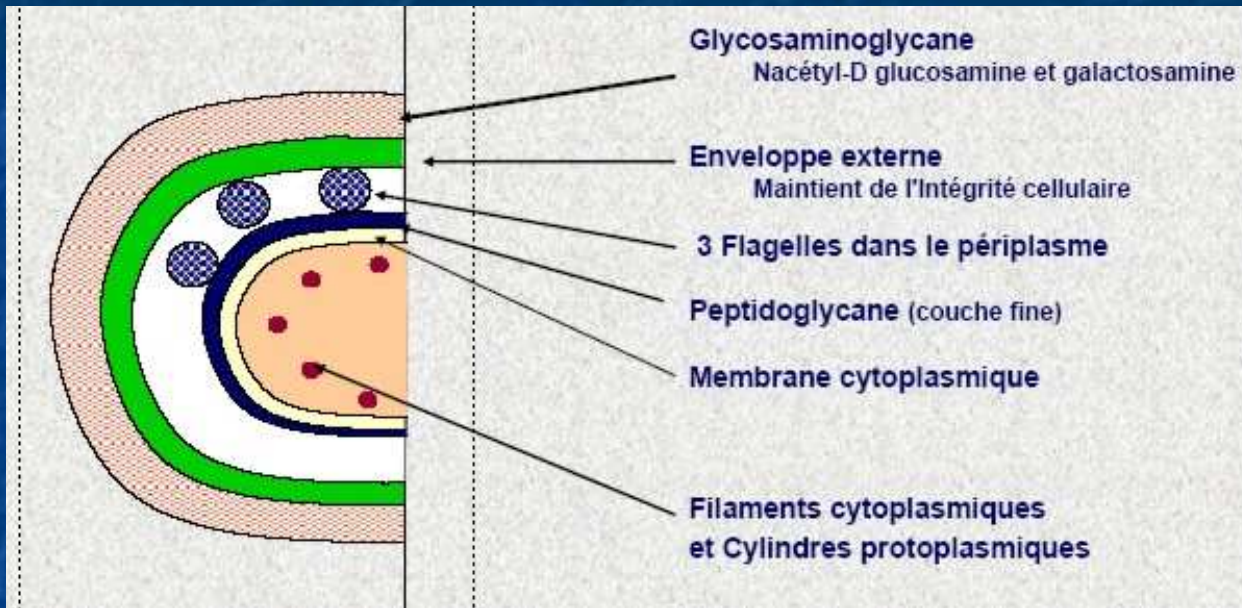
- lunghezza variabile da 8 a 14 micron
- larghezza variabile da 0.15 a 0.20 micron.



La **coltura *in vitro*** dei treponemi non è stata ancora realizzata. Per tale motivo il loro metabolismo è poco conosciuto.

AGENTE EZIOLOGICO

ANATOMIA DEL TREPONEMA

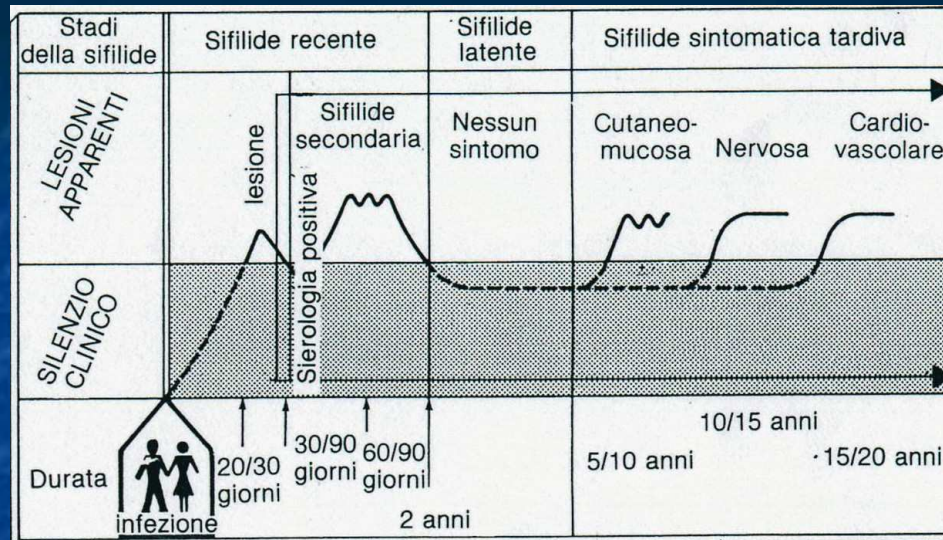


STRUTTURA ANTIGENICA

- Un antigene polisaccaridico
- Un antigene lipidico
- Un antigene proteico
- Antigeni del corpo del treponema



La clinica



1.Sifilide recente

Comprende:

- Il periodo di incubazione (25 gg in media);
- Le manifestazioni cliniche primarie (45 gg in media);
- Le manifestazioni classiche del periodo secondario (inizio a 2 mesi circa dal contagio, durata da 1 a 2 anni);
- La sifilide sierologica recente (dal contagio fino al terzo anno di malattia).

2.Sifilide latente

Si ha quando scompaiono le lesioni recenti e persiste solamente la positività sierologica oppure in caso di sierologia positiva quando non si siano osservate, in precedenza, lesioni cliniche.

E' da segnalare la crescente frequenza di sifilidi sierologiche totalmente asintomatiche e di forme latenti spontanee.

3.Sifilide sintomatica tardiva (fase terziaria).

Sopravviene dai 5 ai 20 anni dal contagio, con manifestazioni cutanee e/o viscerali, per lo più cardiovascolari o nervose. Due pazienti su tre non presentano alcuna complicazione.

La clinica

Manifestazioni cliniche primarie

Il **sifiloma** può comparire in sede genitale:

nell'uomo nel solco balano-prepuziale
o sul prepuzio

nella donna sulle grandi labbra o piccole
labbra e nel fornice



La clinica

Manifestazioni cliniche primarie

3) In sede ano-rettale



4) In sede bucco-faringea



© Elsevier 2004, Infectious Diseases 2e - www.idreference.com



La clinica

Manifestazioni classiche del periodo secondario



GRAVIDANZA E SIFILIDE CONGENITA



Si parla di sifilide congenita nel caso di trasmissione della malattia durante la gravidanza al feto attraverso la placenta attraverso il contatto con lesioni infette durante il passaggio nel canale del parto, oppure con lesioni del capezzolo durante l'allattamento. L'infezione transplacentare del feto può avvenire in qualunque fase dell'infezione materna e ad ogni stadio della gravidanza

- L'infezione fetale è la regola in assenza di terapia nel caso di madre affetta da lue primaria e/o secondaria
- Scende al 40 % durante lo stadio di latenza precoce
- Scende al 6-14 % durante lo stadio latente tardivo

Epidemiologia

- La sifilide è una malattia trasmessa principalmente attraverso contatti sessuali, attraverso la placenta o canale del parto (sifilide congenita, ma forse più correttamente in quest'ultimo caso si dovrebbe denominare sifilide connatale) ed ormai raramente con la trasfusione di sangue infetto.
- A quest'ultimo riguardo si precisa che il *Treponema pallidum* non può mantenersi vitale per più di 24-48 ore nel sangue conservato nelle emoteche.

Andamento nei secoli

- Ritorno in Europa dall'America dei marinai di Cristoforo Colombo
- 1494 : Campagna del re di Francia Carlo VIII in Italia
- Prima Guerra mondiale: aumento
- Seconda Guerra Mondiale: riduzione
- Seconda metà del '900: L'incidenza aumenta

EPIDEMIOLOGIA

ESTIMATED PREVALENCE AND INCIDENCE OF STIs BY REGION

Region	Prevalence/million	Incidence/million
Sub-Saharan Africa	32	69
South & South East Asia	48	151
Latin America & Caribbean	18.5	38
Eastern Europe & Central Asia	6	22
North America	3	14
Australasia	0.3	1
Western Europe	4	17
Northern Africa & Middle East	3.5	10
East Asia & Pacific	6	18
Total	121.3	340

© Elsevier 2004. Infectious Diseases 2e - www.idreference.com

prevalenza

ammalati
ammalati + "popolazione a rischio"

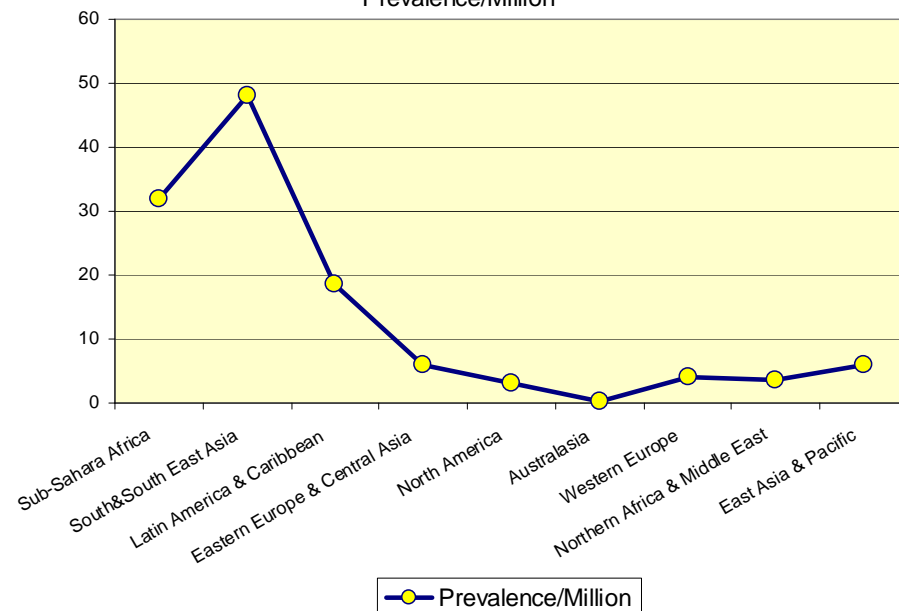
- ▶ Misura la presenza della malattia
- ▶ Più facile da determinare (basta una sola indagine)

incidenza

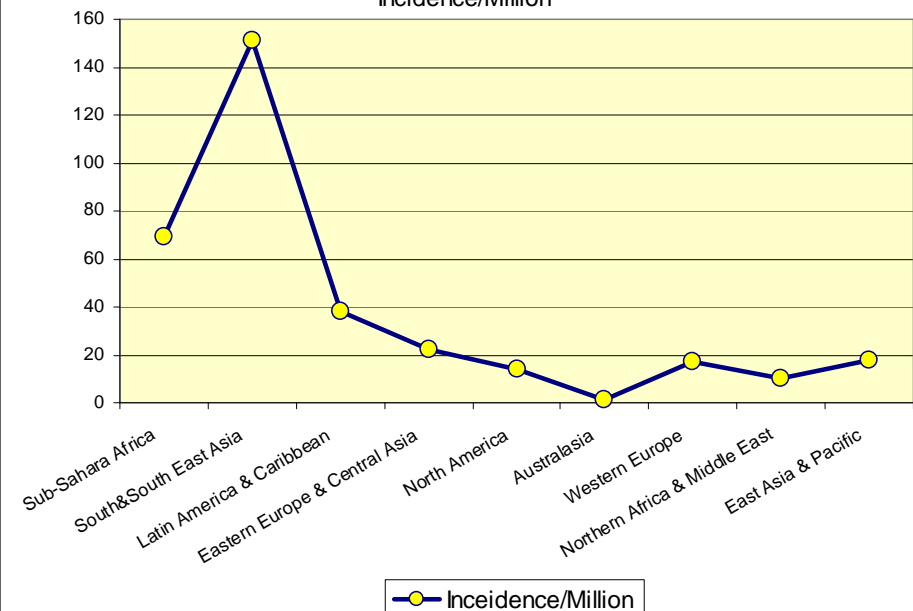
nuovi casi di malattia in un periodo di tempo
nuovi casi + popolazione (inizialmente sana) a rischio nel periodo

- ▶ Misura la comparsa o la velocità di diffusione della malattia
- ▶ Individua il rischio o la probabilità di contrarre la malattia
- ▶ E' difficile da determinare (necessita di 2 indagini successive)

Prevalence/Million

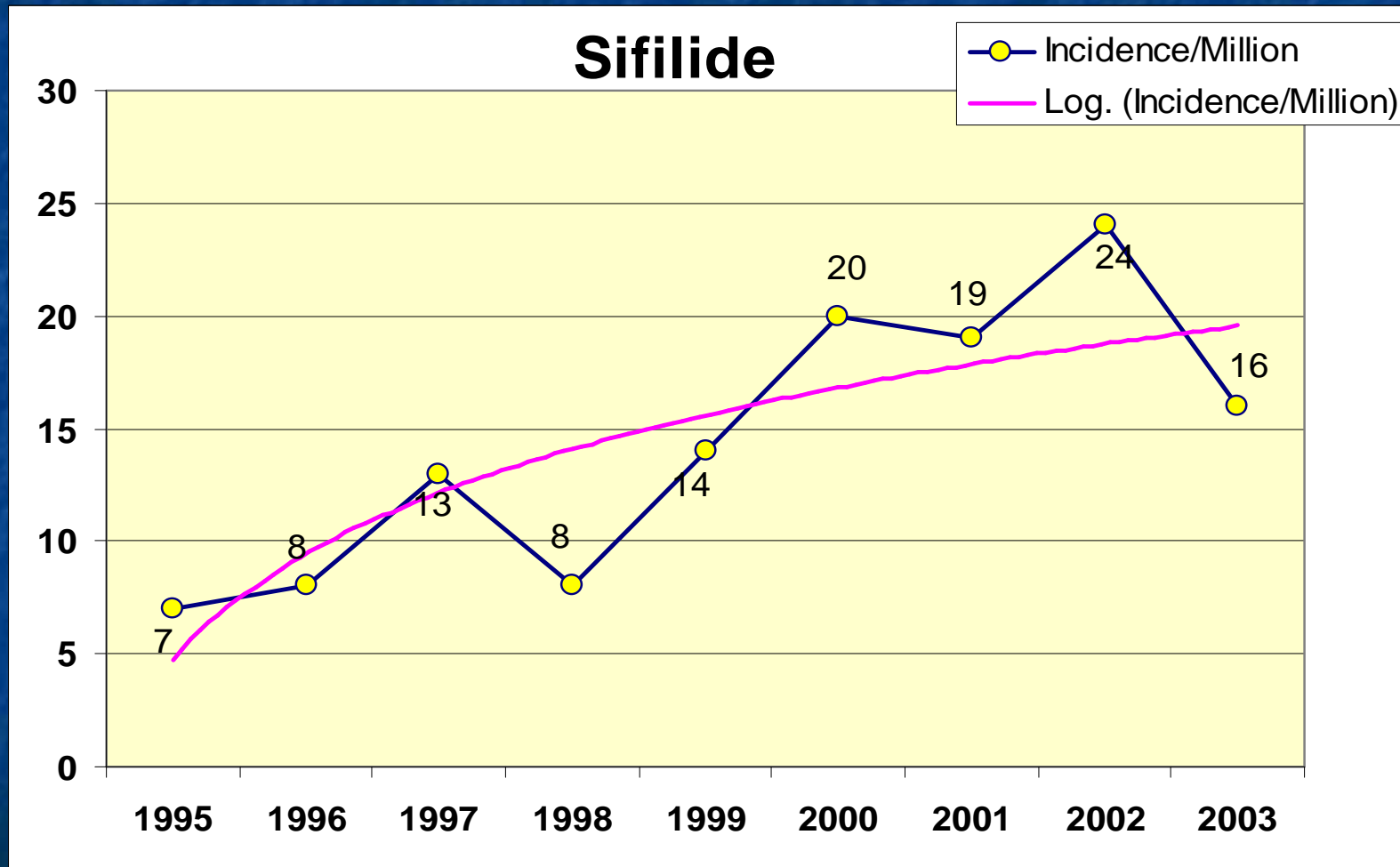


Incidence/Million

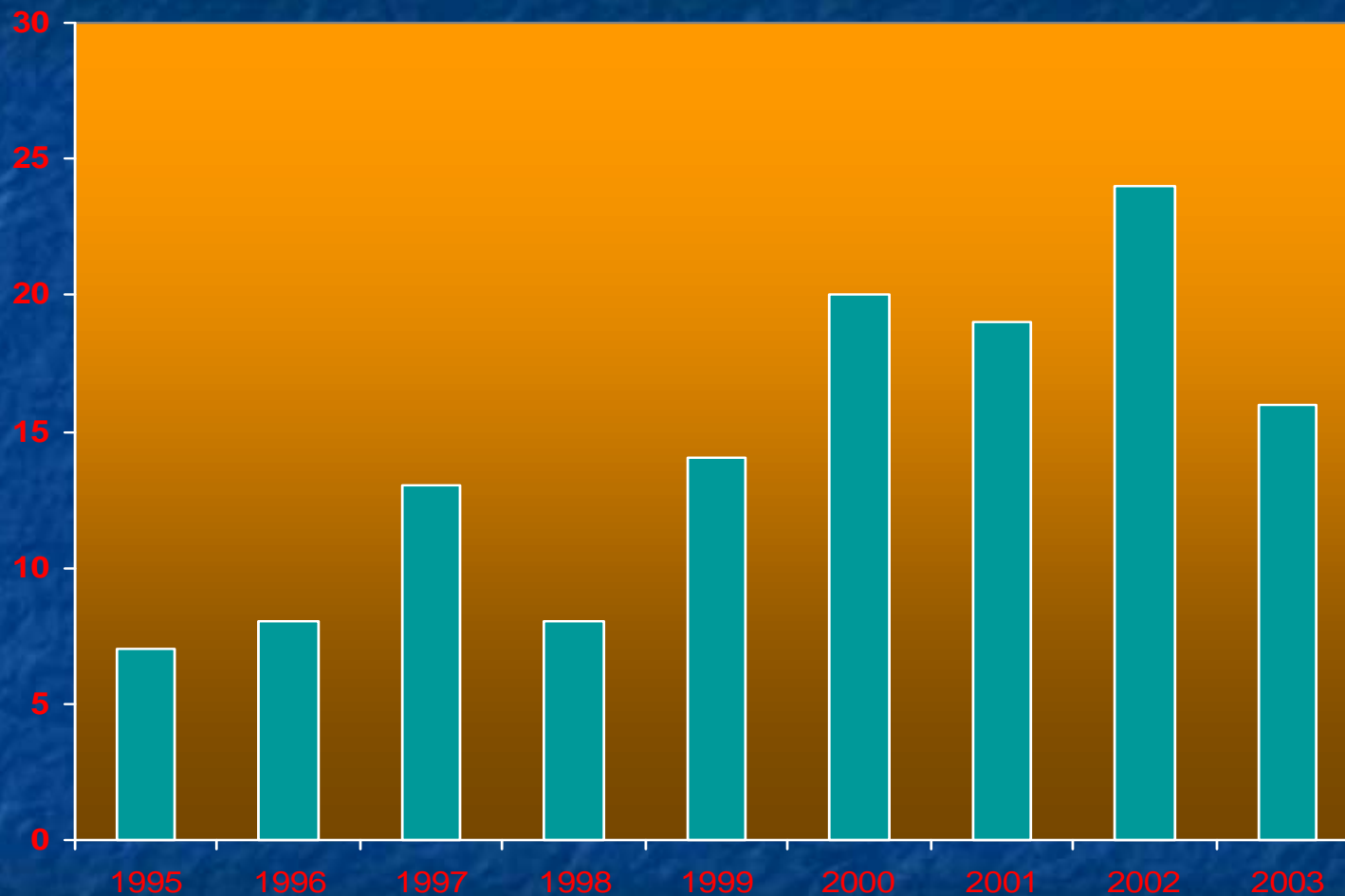


Dopo aver avuto tanta parte nei programmi di salute pubblica e nell'immaginario collettivo della prima metà del Novecento, per poi finire archiviata tra i trofei della penicillina ,

LA SIFILIDE TORNA OGGI ALLA RIBALTA



L'aumento dei nuovi casi di sifilide osservato negli ultimi anni denuncia un inquietante abbassamento della guardia rispetto ai comportamenti sessuali a rischio



Anche in **Italia** negli ultimi anni i casi di sifilide sono più che raddoppiati: dal 2000 al 2001 si è registrato un aumento del 92% e dal 2001 al 2002 c'è stato un ulteriore aumento del 44%.

In Italia come in tutta Europa dopo una relativa diminuzione dei casi nel periodo in cui il virus HIV incuteva molti timori, per cui l'uso del profilattico ha rappresentato un'efficiente barriera al contagio, sia per l'HIV che per il T. Pallidum si assiste oggi, dagli ultimi dati disponibili, ad una sia pur modesta recrudescenza della malattia.





Oltre ai dati raccolti ed elaborati dall' Istituto Superiore di Sanità su segnalazioni dei centri sentinella per le MTS distaccati sul territorio nazionale, si aggiungono i dati elaborati dagli ultimi studi di incidenza e prevalenza della lue per gli anni 1999-2000 dal Sistema di sorveglianza delle donazioni di sangue e dalla cui analisi statistica risulta un significativo aumento dei casi.

Gli ultimi dati disponibili sui nuovi casi di sifilide, forniti invece dall'OMS stimano in 12 milioni di casi la presenza a livello mondiale della malattia.

Nel mondo si registrano 12 milioni di nuovi casi di sifilide all'anno(OMS,1999)



E' importante ricordare che il soggetto nella fase precoce della malattia risulta altamente contagiante (l'ulcera venerea pullula di treponemi) ma si ritiene comunque che dopo 4 anni l'individuo infettato non possa più diffondere microrganismo tramite rapporti sessuali.

Il rapporto uomo/donna è nettamente a favore dei primi ed il picco si raggiunge fra i 20 ed i 25 anni. Alte frequenze di reinfezione sono presenti in soggetti ad alto rischio come gli omosessuali.

Il versante trasfusionale (in Italia)

La sorveglianza dello screening per i marcatori delle malattie trasmissibili con la trasfusione è attiva per la Determinazione degli anticorpi anti-HIV dal 1989 in seguito al DM n. 14 del 15 gennaio 1988. Dal 1999, su base volontaria, la sorveglianza è stata estesa alla determinazione dell'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg), alla determinazione degli anticorpi antiepatite C (HCV) e alla sierodiagnosi della Lue.

Sorveglianza delle donazioni di sangue in Italia nell'anno 2000



Margarita Gonzalez, Vanessa Piccinini, Vincenza Regine, Liviana Catalano e Hamisa Jane Hassan
Laboratorio di Biochimica Clinica, ISS

■ Incidenza

- calcolata come rapporto fra le donazioni positive provenienti da donatori periodici e tutte le donazioni provenienti da donatori periodici, per 100 000.
- Nella Tabella vengono riportati i valori delle incidenze per i due anni di attività del sistema di sorveglianza: l'unica differenza statisticamente significativa si riscontra confrontando i dati della Lue.

Marcatore	1999	2000
HIV	2,1	1,3
HBsAg	3,0	4,8
HCV	3,5	3,8
Lue*	3,8	5,0

(*) Differenza tra gli anni statisticamente significativa ($p < 0,01$)

- **Prevalenza**

calcolata come rapporto fra le donazioni positive provenienti da donatori nuovi e tutte le donazioni provenienti da donatori nuovi, per 100 000.

- Nella Tabella vengono riportati i valori delle prevalenze per i due anni di osservazione: si osserva un aumento significativo delle prevalenze per l'HBsAg e la Lue.

Marcatore	1999	2000
HIV	12,9	10,8
HBsAg*	356,0	530,4
HCV	306,5	368,5
Lue*	49,5	86,0

(*) Differenza tra gli anni statisticamente significativa ($p < 0,01$)

- Analizzando le incidenze stratificate per aree geografiche e confrontando i due anni si osservano anche in questo caso differenze significative solo per la Lue.

Tabella 5 - Incidenza per 100 000 donazioni per aree geografiche (anni 1999-2000)

Marcatore	Nord		Centro		Sud e Isole	
	1999	2000	1999	2000	1999	2000
HIV	2,4	1,6	1,5	1,5	1,5	0,0
HBsAg	2,0	2,1	3,5	4,1	8,9	15,3
HCV	2,4	2,6	6,9	2,3	5,2	9,6
Lue	2,7 *	5,2 *	8,4	3,8	3,0	5,8

(*) Differenza tra gli anni statisticamente significativa ($p < 0,01$)

- Confronto delle prevalenze, distinte per aree geografiche, tra i due anni.
- La prevalenza per la Lue risulta significativamente aumentata nelle regioni del Sud e Isole, mentre mostra una diminuzione rispetto all'anno precedente nelle regioni del Centro. I dati si riferiscono alle positività per TPHA.

Marcatore	Nord		Centro		Sud e Isole	
	1999	2000	1999	2000	1999	2000
HIV	11,4	8,6	17,7	13,8	10,9	12,0
HBsAg	222,2	154,8	215,7	162,3	680,8*	985,2*
HCV	199,4	162,9	261,7	228,0	509,7	594,4
Lue	17,1	22,4	99,0*	27,6*	43,7*	160,2*

(*) Differenza tra gli anni statisticamente significativa ($p < 0,01$)

Considerazioni

- La differenza di incidenza riscontrata in Italia per il marcatore della Lue tra i due anni studiati è dovuta a un aumento di positività nelle regioni del Nord, mentre la differenza di prevalenza è determinata da un aumento nelle regioni del Sud e Isole.
- Questo incremento sia della prevalenza che dell'incidenza è un segnale d'allerta, soprattutto se si considera che quest'ultimo indicatore è riferito a una popolazione di donatori periodicamente testati. Questi risultati suggeriscono di intraprendere studi che coinvolgano anche popolazioni diverse da quella dei donatori.

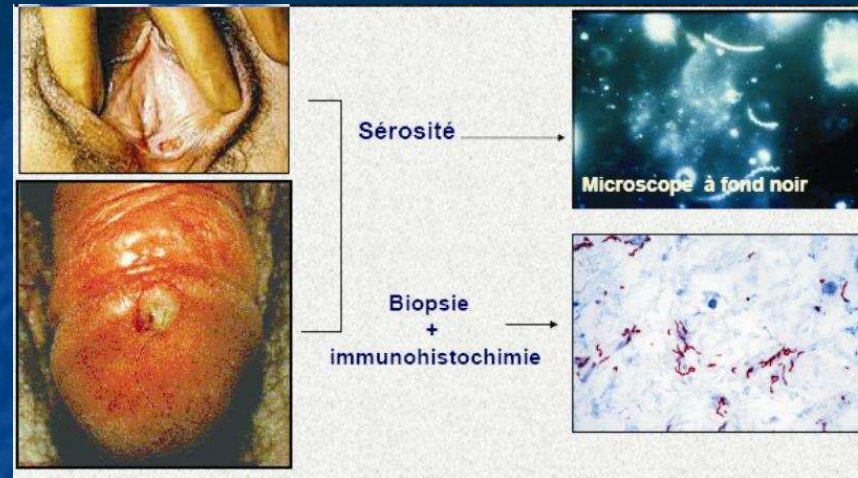
Diagnostica di laboratorio della Lue

La diagnosi di sifilide richiede obbligatoriamente la conferma laboratoristica mediante:

1. *Dimostrazione del Treponema Pallidum nelle lesioni (diagnosi diretta)*
2. *Dimostrazione della presenza nel sangue e/o nei liquidi biologici di anticorpi specifici (diagnosi sierologica).*

DIAGNOSI

1. Batteriologica

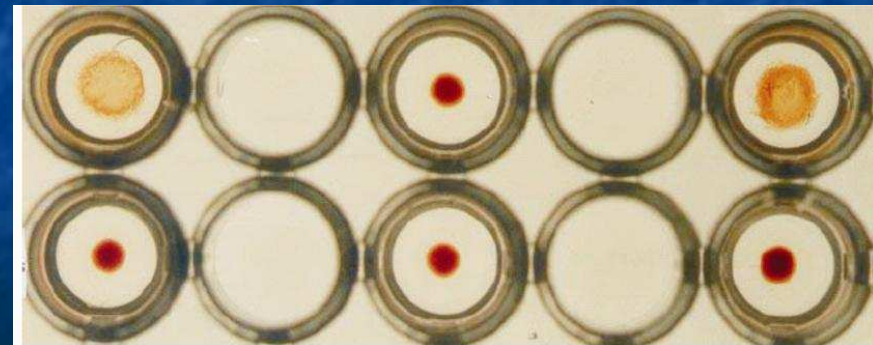


2. Sierologia

- Esami non treponemici
- Esami treponemici

Tests non-treponemici	Tests treponemici
<ul style="list-style-type: none">• VDRL• RPR	<ul style="list-style-type: none">• TPHA• FTA-Abs (IgG e IgM)• TPI• ELISA• Western blot

Tabella 1.1. Tests sierologici attualmente disponibili per la diagnosi di sifilide.



DIAGNOSI

PRIMARIA	VDRL positivo debole (1-2) FTA, TPHA positivo IgM positive TPI negativo
SECONDARIA	VDRL positivo medio (4-8) FTA, TPHA positivo forte (3200-6400 e 2560-5120) IgM positive TPI positivo debole (10-50)
LATENTE	VDRL positivo medio (4-8) FTA, TPHA positivo medio (800-1600 e 320-1280) IgM negative TPI positivo forte (400-1000)
TERZIARIA	VDRL positivo medio (4-8) FTA, TPHA positivo forte (3200-6400 e 2560-5120) IgM positive TPI positivo forte (400-1000)

Tabella 1.3. Forme di sifilide e relativi quadri sierologici.

<u>test</u>	<u>% media di positività in relazione allo stadio di malattia</u>			
	primario	secondario	latente	terziario
VDRL	78	100	95	71
FTA-Abs	84	100	100	96
TPHA	76	100	100	94

Uso diagnostico dei tests sierologici

- Le finalità per le quali vengono richiesti i tests sierologici sono fondamentalmente tre:
 1. *Screening*
 2. *Conferma diagnostica*
 3. *Valutazione dell'attività dell'infezione e della risposta al trattamento*
 - E' bene tuttavia ricordare che tradizionalmente la sierodiagnosi della lue si sviluppa su due livelli: i sieri risultati positivi ai tests di screening devono essere sottoposti ad un test di conferma ed a una valutazione quantitativa dei livelli anticorpali, con il triplice scopo di ottenere la certezza diagnostica, di valutare il grado di attività della malattia e di porre le basi per il monitoraggio dell'efficacia della terapia.

SCREENING

VDRL e TPHA sono i test di screening per eccellenza

VDRL-	in assenza di segni clinici di forma recente, esclude la diagnosi di sifilide.
TPHA-	Nel dubbio ripetere dopo una-due settimane.
VDRL+	dati anamnestici e titoli bassi ai tests quantitativi (VDRL<4; TPHA<1280)
TPHA+	depongono per una forma di vecchia data trattata. Mancando questi dati, eseguire test di conferma.
VDRL+	spesso si tratta di falsa positività. Ripetere comunque dopo due settimane ed
TPHA-	eseguire tests di conferma.
VDRL-	spesso caratterizza una sifilide precedentemente trattata e "decapitata".
TPHA+	Eseguire tests di conferma per escludere una falsa positività.

Tabella 1.2. Screening sierologico della sifilide. Quadri possibili e loro interpretazione.

I test non treponemici utilizzati in combinazione con quelli treponemici hanno un valore predittivo alto e i risultati positivi sono probabilmente indicativi di un'infezione reale

PREVENZIONE DELLA SIFILIDE

La possibilità di diventare infetti con la sifilide può essere ridotta evitando comportamenti sessuali rischiosi:

- Usare profilattici di lattice o di poliuretano durante i rapporti sessuali;
- Limitare il numero dei partners di sesso
- Se si ritiene di essere infettati, evitare i contatti sessuali fino alla completa guarigione
- Se si è stati curati recentemente o si è in cura per la sifilide, bisogna assicurarsi che i partners ricevano anche loro le cure per evitare di essere infettati nuovamente. I partners di sesso devono ricevere le cure anche se non hanno nessun sintomo.

Screening della sifilide

Si raccomanda lo screening sierologico:

- Negli adulti ad alto rischio (persone dedite alla prostituzione, persone che hanno rapporti sessuali con partner multipli in aree dove la prevalenza della sifilide è alta, conviventi di persone con sifilide attiva)
- Negli adolescenti ad alto rischio

Non è attualmente disponibile un vaccino

In assenza di un vaccino efficace, il controllo della sifilide dipende dall'attuazione di

Misure preventive

1. Sensibilizzare gli operatori sanitari
2. Educazione alla salute
3. Educazione sessuale:
 - Invito ad astenersi dalla promiscuità sessuale e dalle relazioni sessuali casuali
 - Insegnare metodi di profilassi personale (condom)
4. Garantire l'accesso gratuito e anonimo alle strutture per la diagnosi precoce e il trattamento; incoraggiare il loro uso attraverso l'educazione della popolazione circa i sintomi e la modalità di trasmissione

MISURE PREVENTIVE CONCERNENTI I CONTATTI

L'indagine sui contatti è fondamentale nei programmi di controllo della malattia

Lo stadio della malattia determina i criteri per la ricerca dei contatti da sottoporre a terapia preventiva:

- a) **Sifilide primaria:** tutti i contatti sessuali durante i 3 mesi precedenti l'insorgenza dei sintomi
- b) **Sifilide secondaria:** tutti i contatti durante i precedenti 6 mesi
- c) **Sifilide latente:** tutti i contatti dell'anno precedente
- d) **Sifilide congenita:** tutti i membri della famiglia

CONCLUSIONI

Il controllo della sifilide dipende dalla combinazione di competenze:

- 1. Cliniche**
- 2. Epidemiologiche**
- 3. Laboratoristiche**

Domanda?