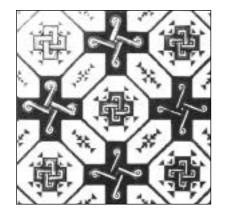
## Caleidoscopio

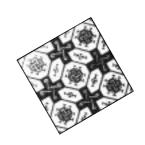


### Italiano

#### Giampiero Carosi

in collaborazione con

Rosalba Li Vigni Alberto Bergamasco Silvio Caligaris Salvatore Casari Alberto Matteelli Alessandra Tebaldi



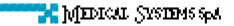
# Malattie a trasmissione sessuale



Direttore Responsabile **Sergio Rassu** 



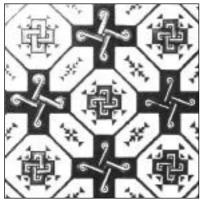
102



Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401 Stampato a Genova 1996 G. Carosi, R. Li Vigni, A. Bergamasco, S. Caligaris, S. Casari, A. Matteelli, A. Tebaldi

Malattie a trasmissione sessuale

# Caleidoscopio



#### Giampiero Carosi

Italiano

in collaborazione con

Rosalba Li Vigni Alberto Bergamasco Silvio Caligaris Salvatore Casari Alberto Matteelli Alessandra Tebaldi

Clinica di Malattie Infettive e Tropicali Spedali Civili Università degli Studi Brescia



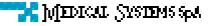
## Malattie a trasmissione sessuale



Direttore Responsabile Sergio Rassu



102



Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401 Stampato a Genova 1996

#### ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INFORMAZIONI GENERALI. Caleidoscopio pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'International Committee of Medical Journal Editors. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

*Testo*. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

*Frontespizio*. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

**BIBLIOGRAFIA.** Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

- 1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. J. Nucl. Med. Allied. Sci 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.
  - 2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

TABELLE E FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

UNITÀ DI MISURA. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

**PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA.** Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh, se MS-DOS il testo dovrà essere in formato RTF ed i grafici in formato PC.TIF o PC.Paintbrush.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spedite al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia.

L'Autore della monografia cede i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera alla Rivista *Caleidoscopio* con diritto di stampare, pubblicare, dare licenza a tradurre in altre lingue in Nazioni diverse rinunciando ai diritti d'Autore.

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

Dott. Sergio Rassu Via Pietro Nenni, 6 07100 Sassari

#### **Editoriale**

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha reso noto che recenti studi hanno dimostrato un progressivo incremento delle malattie infettive a trasmissione sessuale che ammontano ormai a più di 250 milioni all'anno.

Andando ad analizzare la distribuzione in base all'eziologia si scopre che circa la metà di questi nuovi casi annui (120 milioni) sono causati da *Trichomonas* mentre 50 milioni da *Chlamydia*. A questi si aggiungono 30 milioni di casi di verruche genitali, 25 milioni di gonococcosi, 20 milioni di *Herpes genitalis*, 3,5 milioni di casi di sifilide, 2,5 milioni di epatite B sessualmente trasmessa, 2 milioni di ulcera molle e un milione di infezioni da Hiv, il virus responsabile dell'Aids.

Tutte le infezioni trasmissibili attraverso i rapporti sessuali sono giudicate "gravi" dall'Oms per la minaccia che costituiscono in maniere diverse alla salute, essendo in grado di provocare sterilità, infecondità, natimortalità, aborti, cecità, lesioni cervicali, deturpazioni, cancro, decessi e soprattutto di minacciare la salute dei neonati, ai quali possono essere trasmesse dalle madri.

In più risulta sempre più evidente che molte di queste infezioni provocano lesioni o infiammazioni genitali in grado di aumentare sensibilmente il rischio di trasmissione dell'Hiv.

L'argomento è quindi di sicuro interesse epidemiologico, sociale ed un importante problema sanitario cui una attenta politica di prevenzione e diagnosi precoce potrà fornire una risposta efficace in termini anche di costo/beneficio.

Per illustrare questo interessante argomento abbiamo invitato una Scuola di chiara fama e prestigio sia nazionale che internazionale.

Il Professor Giampero Carosi, Caposcuola di questo gruppo, è specialista in Malattie Infettive, Medicina Interna, Igiene e Medicina Preventiva. Attualmente è Professore Ordinario di Malattie Infettive e direttore della Clinica di Malattie Infettive e Tropicali dell'Università degli Studi di Brescia, della Scuola di Specializzazione in Malattie Infettive, del Corso di Perfezionamento in Medicina Tropicale.

Il professor Carosi ricopre anche delle importanti cariche societarie: è Presidente dell'Associazione Nazionale di Parassitologia Medica, Vice Presidente della Società Italiana di Medicina Tropicale, membro italiano del Consiglio dei Direttori delle Scuole Europee di Medicina Tropicale, membro della Commissione Ricerca Internazionale (C.O.R.I.): coordinatore della sottocommissione "Cooperazione con Paesi Terzi", MURST - Roma dal 1993. E' ancora membro della Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS del Ministero della Sanità. Autore di oltre 300 pubblicazioni, è stato relatore a oltre 100 Congressi Internazionali ed editore di libri scientifici.

La dottoressa Rosalba Li Vigni è laureata in Scienze Biologiche (presso l'Università degli Studi di Catania). Ha effettuato differenti stages di ricerca in Francia sia a Villejuif che a Lione studiando la possibilità di attivazione di "oncogeni cellulari" da parte di alcuni geni dell'Herpes Simplex di tipo 1.

Ha ottenuto un Dottorato di Ricerca in Microbiologia per le ricerche condotte sulla tipizzazione dei Papillomavirus umani coinvolti in lesioni pre-cancerose e cancerose della regione genitale femminile. Ha quindi lavorato presso la Divisione di Oncologia Sperimentale 1 del Centro di Riferimento Oncologico di Aviano. Attualmente usufruisce di una borsa di studio dell'Istituto Superiore di Sanità per effettuare uno studio collaborativo con l'Hôpital Bichat di Parigi ed analizzare l'evoluzione dell'infezione da Papillomavirus in donne sieropositive per il virus dell'immunodeficienza acquisita.

Il dottor Alberto Bergamasco, medico chirurgo, ha conseguito il diploma di Specializzazione in Malattie Infettive e l'esame finale del XVI Cours International en langue française sur les Maladies Sexuelles Transmissibles (MST) et le SIDA, presso l'Institut Alfred Fournier di Parigi, sotto l'alto patronato dell'OMS.

Il dottor Silvio Caligaris si è laureato in Medicina e Chirurgia si è in seguito Specializzato in Malattie Infettive presso la Scuola di Specializzazione in Malattie Infettive della stessa Università. Ha conseguito la specializzazione in Pediatria (presso la Scuola di Pediatria dell'Università degli Studi di Brescia). Vincitore di numerose Borse di Studio di ricerca, attualmente svolge l'attività di Aiuto corresponsabile presso la II Divisione di Malattie Infettive degli Spedali di Brescia ed è Professore a Contratto per la disciplina di Malattie Infettive nell'ambito della Scuola di Specialità presso l'Università di Medicina e Chirurgia dell'Università di Brescia. Il dottor Caligaris ha partecipato a numerose ricerche finanziate da Enti Nazionali ed Esteri (ad esempio in Senegal ed in Benin) ed ha svolto per conto del Ministero della Sanità Tanzaniana, sotto l'egida dell'OMS, un'inchiesta "in vivo" ed "in vitro" sul problema della chemioresistenza alla clorochina nella Regione di Zanzibar.

Il dottor Salvatore Casari ha conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia e quindi la specializzazione in Malattie Infettive ed in Statistica Medica. E' stato assistente e quindi Aiuto Corresponsabile Medico presso la II Divisione di Malattie Infettive degli Spedali Civili di Brescia. Docente di argomenti epidemiologici e di chemioantibioticoterapia presso il Corso di Medicina Tropicale dell'Università di Brescia, è Professore a Contratto per la materia "Indicazioni e razionale di impiego dei chemioterapici antibatterici" presso la Scuola di Specializzazione in Malattie Infettive dell'Università di Brescia.

Il dottor Alberto Matteelli ha conseguito il diploma di Specializzazione in Malattie Infettive presso l'Università degli Studi di Pavia. Aiuto corresponsabile dell'Ente Ospedaliero di Brescia, è stato collaboratore del Servizio Igiene e Sanità della Regione Lombardia, ed esperto Associato Malariologo dell'OMS.

La dottoressa Alessandra Tebaldi è laureata in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Brescia e frequenta in qualità di medico specializzando la Clinica di Malattie Infettive e Tropicali dell'Università di Brescia.

Sergio Rassu

Caleidoscopio

#### **Prefazione**

Scrivendo questo volumetto dedicato alle malattie a trasmissione Sessuale (MTS) non ci siamo certo proposti di redigere un Trattato e neppure un Manuale; l'obiettivo è stato più modesto ma anche più ambizioso: infatti ci siamo proposti di offrire un piccolo libro accattivante, diretto a fare nascere interesse intorno ad una disciplina ancora "nuova" per l'Italia, che non si propone come una nuova specialità ma trova la sua ragione di novità proprio nel suo carattere interspecialistico. Il libro è diretto al medico di medicina generale e a quanti, specializzandi e specialisti, si confrontano negli ambulatori ospedalieri o di distretto con aspetti particolari delle patologie trasmissibili sessualmente.

L'interesse per questa "nuova" disciplina, trasversale alle specialità, è destinato a crescere anche nel nostro paese in maniera prepotente perchè lo sviluppo delle MTS (in termini epidemiologici e di complessità etiologica) è legato allo sviluppo non reversibile dei comportamenti sociali della nostra epoca.

Consideriamo questo un primo approccio ad un vero Manuale che rifletta la situazione nazionale, da scrivere a più mani radunando varie competenze e raccogliendo specifiche esperienze, per il cui progetto coordinato ci stiamo preparando.

Giampiero Carosi

#### Elenco abbreviazioni e sigle

AIDS: Acquired Immuno Deficiency Syndrome

CDC: Centers for Diseases Control, Atlanta, USA

**HBV**: Hepatitis B Virus

HIV: Human Immunodeficiency Virus

**HPV: Human Papilloma Virus** 

**HSV: Human Herpes Virus** 

IUD: Intra Utherin Device

MST: Malattie Sessualmente Trasmissibili

MV: Malattie Veneree

**NGI: Non-Gonococcal Infections** 

PCR: Polymerase Chain Reaction

PI: Paesi Industrializzati

PID: Pelvic Inflammatory Disease

PVS: Paesi in Via di Sviluppo

TORCH: Toxoplasma Other Rosolia Citomegalovirus Herpes

WHO: World Health Organization

#### Capitolo I - Introduzione

#### 1.1. Definizione, cenni storici, spettro eziologico

Si definiscono MALATTIE SESSUALMENTE TRASMESSIBILI (MST) infezioni che riconoscono modalità di contagio diretto, per transfert interpersonale degli agenti infettanti, tramite contatti sessuali. Le MST includono anche infezioni che, solitamente acquisite secondo modalità differenti (parenterale, orofecale), riconoscono possibilità di trasmissione sessuale occasionali o sporadiche.

Le prime notizie storiche sulle MST risalgono all'Antico Egitto (Waugh, 1990). I papiri ritrovati da Edwin Smith e George Ebers, datati circa 1550 a.C. contengono descrizioni di una malattia che "causa restringimenti nei genitali dell'uomo e della donna" e di una terapia per infiammazioni della vagina e della vulva. Nella Bibbia, in specie nel Levitico 15, esistono indicazioni su come evitare e prevenire il contagio di un morbo caratterizzato da secrezione uretrale, chiaramente riconoscibile come gonorrea. Nei poemi erotici romani (Giovenale, Marziale, Carmina Priapeia) sono altresì descritte lesioni chiaramente attribuibili a herpes genitale, ulcera molle, linfogranuloma venereo, condilomi acuminati.

Il problema storiografico più discusso ed interessante relativo alle MST è sicuramente quello relativo all'origine della sifilide, in cui si affrontano due scuole di pensiero: l'ipotesi precolombiana (europeista), per cui la malattia esisteva in Europa prima della scoperta dell'America e divenne pandemica solo alla fine del Quindicesimo Secolo; l'ipotesi colombiana (americanista), per cui la sifilide, endemica in America, fu importata in Europa dai marinai di Cristoforo Colombo nel 1493. In effetti, lesioni ossee attribuibili a sifilide sono state evidenziate in reperti di epoca pre-colombiana in Messico mentre non vi sono testimonianze di lesioni verosimilmente sifilitiche in Europa prima della fine del XV secolo.

Nel XIX secolo, con lo sviluppo delle moderne scienze biologiche, furono identificate e precisate nella loro individualità le malattie che potevano essere trasmesse tramite rapporti sessuali ed i rispettivi agenti eziologici. Fino alla meta del XX secolo questo gruppo comprendeva essenzialmente, oltre alle ectoparassitosi, le classiche Malattie Veneree (MV): sifilide, gonorrea, linfogranuloma venereo, ulcera molle, granuloma inguinale (Tab. 1.1). L'avvento degli antibiotici fece ritenere imminente negli anni '50 una loro graduale scomparsa, in ragione della eziologia batterica, e pertanto della sensibilità agli antibiotici, e della relativa facilità di diagnosi microbiologica. In effetti l'incidenza delle classiche MV si è notevolmente ridotta, pur senza azzerarsi, almeno nei Paesi Industrializzati (Pl). Tuttavia, per converso, sono

progressivamente emerse numerose altre patologie, solo parzialmente già note, a prevalente o occasionale trasmissione sessuale, con caratteristiche decisamente diverse da quelle delle MV. Queste patologie "emergenti" in effetti riconoscono agenti eziologici prevalentemente virali (Tab. 1.2); la loro espressività clinica è spesso subdola, talora anche con interessamento sistemico in assenza di lesioni cutaneo-mucose genitali; la diagnosi richiede tecniche più sofisticate e la terapia eziologica è più problematica; la prognosi è talora grave e, come nel caso dell'infezione da virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV), addirittura fatale. Fra questi agenti di MST della "seconda generazione", Trichomonas vaginalis, responsabile di vulvo-vaginiti, è salito alla ribalta negli anni '60. Negli anni '70 è stata poi evidenziata l'importanza patogena ed epidemiologica di microoorganismi appartenenti ai generi Chlamydia e Mycoplasma, responsabili di uretriti e cervico-vaginiti "non-gonococciche", caratterizzate da una sintomatologia più sfumata rispetto alle tipiche forme da gonococco. Negli stessi anni è stato anche stabilito l'importante ruolo delle infezioni genito-anali da Herpesvirus (HSV), determinanti forme croniche e recidivanti. Infine, a partire dagli anni '80, sono stati identificati una notevole varietà di tipi di Papillomavirus umani (HPV) quali agenti eziologici delle classiche forme di condilomi acuminati ("creste di gallo") ma anche di infezioni subcliniche, pressoché impossibili da eradicare e potenzialmente in grado di sostenere una patologia neoplastica (carcinoma cervicale). Divenuti ormai quasi aneddotici nei PI i casi di sifi-

AGENTI BATTERICI	MALATTIA
Neisseria gonorrhoeae	gonorrea (urerite, cervicite), epididimite, salpingite congiuntivite, atrite, sepsi, sindrome di Reiter, periepatite, ophtalmia neonatorum*
Treponema pallidum	sifilide acquisita e congenita*
Haemophilus ducreyi	ulcera molle
Calymmatobacterium granulomatis	granuloma inguinale
Chlamydia trachomatis (L1, L2, L3)	linfogranuloma venereo
ECTOPARASSITI	MALATTIA
Phtirius pubis	pediculosi
Sarcoptes scabei	scabbia
*: infezione connatale.	

Tabella 1.1. Malattie veneree "classiche".

AGENTI BATTERICI	MALATTIA
Chlamydia trachomatis	NGI (uretrite, cervicite), epididimite,
(D-K)	salpingite, congiuntivite da inclusi,
	sindrome di Reiter, periepatite, ophtalmia
	neonatorum, polmonite, otite media
	neonatale*
Mycoplasma hominis	NGI
Mycoplasma genitalium	NGI (?)
Ureaplasma urealyticum	NGI
Gardnerella vaginalis	vaginosi
Streptococco di gruppo B	sepsi e meningite neonatale*
Salmonella, Shigella,	proctite, enterite
Campylobacter spp.	proctite, enterite
AGENTI VIRALI	MALATTIA
HPV	condilomi genitali, carcinoma del collo
	dell'utero, papilloma laringeo neonatale*
HSV	herpes genitale, herpes neonatale*
CMV	cervicite, mortalità infantile*, ritardo
	mentale del bambino*
MCV	mollusco contagioso genitale
HBV, HCV, HDV	epatite virale, carcinoma epatico
HIV	AIDS
MICETI	MALATTIA
Candida albicans	vulvo-vaginite, balano-postite
PROTOZOI	MALATTIA
Trichomonaas vaginalis	vulvo-vaginite, balanite
Entamoeba histolytica	amebiasi
Giardia lamblia	giardiasi
Isospora belli	isosporidiosi
Cryptosporidium spp.	criptosporidiosi
*: infezione connatale.	

Tabella 1.2. MST "di seconda generazione".

lide terziaria, nuovi e più temibili agenti di MST sistemiche sono emersi negli ultimi decenni: i virus epatitici, in particolare il virus dell'epatite B (HBV) e, a partire dal 1980 l'HIV, responsabile dell'attuale pandemia di AIDS.

Le MST rivestono attualmente notevole importanza sotto il profilo **epidemiologico**, enfatizzato dall'emergere di sempre nuovi patogeni, **sociale**, poiché interessano per lo più persone giovani nel pieno dell'attività produttiva, e **clinico** per la gravità di alcune complicanze e sequele, soprattutto nelle donne in età fertile e in caso di infezioni connatali (Tab. 1.3). Basti pensare a questo proposito che i carcinomi genitali, in special modo della cervice uterina sono principalmente associati ad infezioni virali (da HPV) sessualmente trasmesse; che l'epatite cronica e le sue sequele, fino alla cirrosi e al carcinoma epatico possono conseguire ad un'epatite virale contratta sessualmente; che l'AIDS, infine, espressione clinica conclamata dell'infezione da HIV, si stima sia contratta, nell'80% dei casi per via etero o omosessuale e trasmessa, durante la gravidanza, al prodotto del concepimento in percentuali variabili fra il 15 e il 40% dei casi.

#### 1.2. La classificazione sindromica

Le MST possono essere classificate, oltre che seguendo un criterio eziologico, anche utilizzando un criterio clinico. Appunto sulla base della sintomatologia della fase acuta si riconoscono numerose sindromi: genitali, extragenitali e sistemiche, schematicamente elencate nella Tab. 1.4.

L'individuazione dell'agente eziologico responsabile rimane, laddove possibile, un obiettivo primario. Tuttavia l'identificazione della maggior parte dei patogeni richiede procedure diagnostiche sofisticate e costose che, di norma, non sono disponibili o comunque non economicamente sostenibili nella maggior parte dei Paesi in Via di Sviluppo (PVS). Anche ove tali tecniche diagnostiche siano praticabili, l'approccio eziologico richiede comun-

- Sifilide
- HSV
- Infezione da CMV
- NGI (Clamidia, Micoplasmi)
- Gonorrea
- infezione da Streptococco di gruppo B
- Infezione da HPV
- Infezione da HBV/HDV/HCV/(?)
- Infezione da HIV

Tabella 1.3. MST a rischio di trasmissione connatale (MST/TORCH\*).

<sup>\*:</sup> Agenti del complesso TORCH (Toxoplasma Rubella virus, Citomegalovirus, Herpesvirus, Others)

Sindromi	Agenti eziologici
Ulcero-proliferative	
- ulcere genitali	Treponema pallidum Haemophilus ducreyi HSV
	Chlamydia trachomatis (L1,L2,L3) Calymmatobacterium granulomatis
- verruche genito -anali - mollusco contagioso	HPV MCV
- monusco contagioso	MCV
Essudative	
- uretrite/cervicite - vulvo-vaginite	Neisseria gonorrhoeae Chlamydia Trachomatis (D - K) Mycoplasma hominis Mycoplasma genitalium (?) Ureaplasma urealyticum Trichomonas vaginalis
	Candida albicans Gardnerella vaginalis
Sistemiche - sindrome da immunodeficienza acquisita - epatite virale - infezioni congenite/connatali	HIV HBV, HCV,HDV HSV, CMV
miczon congemes comatai	Treponema pallidum Neisseria gonorrhoeae Chlamydia trachomatis (D - K) HIV, HBV Streptococco di gruppo B
Extragenitali - sindromi intestinali (in omosessuali maschi)	Salmonella, Shigella, Campylobacter spp, Entamoeba histolytica, Giarda lamblia
- artrite acuta con infezione vaginale/uretrale (s. di Reiter)	Neisseria gonorrhoeae Chlamydia trachomatis

Tabella 1.4. Sindromi correlate alle MST.

que più visite e lunghi tempi di attesa che fatalmente riducono la tempestività dell'appropriato trattamento dei casi di MST con il rischio di prolungare la catena di trasmissione.

Pertanto l'approccio diagnostico sindromico alle MST, che si basa sul riconoscimento di un gruppo di segni e sintomi clinici facilmente rilevabili, e sul trattamento di tutti gli organismi che, in un determinato contesto epidemiologico, sono potenzialmente e più presumibilmente responsabili della sindrome, appare decisamente utile nella pratica clinica. Ad esempio, nella gestione di un soggetto maschio che si presenti con secrezione uretrale sarà conveniente il trattamento contemporaneo elettivo sia per le forme gonococciche che non-gonococciche, a meno che la bassa prevalenza della gonorrea non renda epidemiologicamente inappropriato instaurare anche una terapia anti-gonococcica. La complessità dell'approccio sindromico varia tuttavia in relazione alla sindrome in causa: ad esempio la gestione dei casi con secrezione vaginale risulta particolarmente complicata dalla numerosità dei patogeni potenzialmente implicati e dall'assenza di semplici criteri distintivi delle diverse forme.

Indipendentemente dalla considerazione che in numerose aree del globo rappresenta di fatto l'unica alternativa praticabile, l'approccio sindromico presenta numerosi e significativi vantaggi:

- -la riduzione dei costi della diagnosi e della gestione dei pazienti;
- -la riduzione dei tempi e del numero di visite necessarie per singolo caso;
- -la possibilità di utilizzo di personale medico e infermieristico non specializzato;
  - -l'adozione di regimi terapeutici standardizzati.

Lo svantaggio principale dell'approccio sindromico è invece rappresentato dalla limitata specificità: ne consegue l'impiego estensivo di regimi terapeutici con rischio di overtreatment di una variabile quota di pazienti. Nel complesso tuttavia, a causa dell'elevata efficacia che offre nella riduzione del numero di casi attivi, della frequenza delle complicanze e della trasmissione complessiva delle MST, l'approccio sindromico e considerato uno strumento di controllo dotato di un positivo rapporto costi/benefici.

#### 1.3. Aspetti socio-culturali

I fattori sociali giocano un ruolo determinante nell'espressione epidemiologica delle MST. Le modalità di trasmissione di queste infezioni hanno, infatti, aspetti peculiari in quanto coinvolgono i più intimi rapporti interpersonali ed incidono su sessualità e riproduzione, espressioni biologiche fondamentali dell'uomo. Peraltro tali funzioni hanno anche una tale rilevanza sul comportamento umano da essere regolate da norme morali e religiose in ogni società; d'altra parte il coinvolgimento sentimentale o passionale che ne scaturisce rende estremamente improbabile un atteggiamento meramente razionale nella valutazione critica dei rischi correlati ai comportamenti sessuali.

Negli ultimi decenni, i mutamenti socio-culturali dello stile di vita hanno, inoltre, profondamente modificato l'epidemiologia delle MST. La cosiddetta "rivoluzione sessuale" degli anni '60 e '70 nel Mondo Occidentale e stata in realtà frutto di un lento e graduale processo evolutivo, bruscamente acceleratosi in quegli anni (Schwartz e Rogers Gillmore, 1990). Il numero dei divorzi, laddove erano legalmente consentiti, ha presentato negli anni immediatamente successivi al secondo dopoguerra una lenta crescita culminata in una netta espansione negli anni '60. Già nel 1948 i famosi "rapporti Kinsey", che scioccarono l'opinione pubblica degli Stati Uniti, rivelarono l'insospettata frequenza dei rapporti con prostitute (10-20% degli uomini sposati, 70% dei celibi) nonché dei rapporti omosessuali (37% fra maschi e 13% fra femmine).

L'accelerazione nei mutamenti del comportamento sessuale negli anni '60 era in realtà correlata anche a fenomeni demografici e sociali che hanno favorito un aumento nella frequenza dei rapporti occasionali, con partners multipli e, comunque, al di fuori di situazioni "istituzionali". In quegli anni infatti arrivava all'età adolescenziale, e quindi alle prime esperienze sessuali, la generazione estremamente popolosa del baby boom del secondo dopoguerra; si sono prolungati i tempi medi dell'istruzione scolastica; si è verificato un'aumento nella quota di giovani privi di una sistemazione familiare stabile; le donne hanno fatto massivamente ingresso nel mondo del lavoro, spesso anteponendo le esigenze lavorative e il desiderio di carriera a quello di formare famiglia; infine in quegli anni si è registrato un esplosivo sviluppo dei movimenti femministi che hanno conferito alle donne piena consapevolezza dei loro diritti e delle loro potenziali libertà, anche in campo sessuale. Negli anni '70 si è poi registrato un forte incremento nel numero medio dei partners sessuali per persona e un parallelo allungamento del periodo intercorrente tra l'inizio della vita sessuale ed il matrimonio, anche per l'abbassamento dell'età del primo rapporto sessuale che aumentava così la proporzione di teen-agers con esperienze sessuali.

Nell'età giovanile adulta (20-30 anni) l'attività sessuale ovviamente assume preminente importanza e si caratterizza per l'alta frequenza e varietà dei rapporti. Indagini per campione effettuate negli anni '70 hanno evidenziato che la pressoché totalità degli intervistati aveva avuto esperienze sessuali prima dei 25 anni. Tra gli eterosessuali il 60-70% degli uomini aveva avuto esperienze di rapporti oro-genitali mentre più di un sesto dei single maschi o femmine aveva avuto esperienze di rapporti genito-anali. Altri dati rilevanti registrati erano il maggior numero di partners che i maschi hanno mediamente rispetto alle femmine e che i divorziati, uomini o donne, hanno rispetto ai coniugati. Un fenomeno sociale evidenziatosi sempre più diffusamente negli ultimi decenni e quello delle coppie conviventi, non "istituzionalizzate". Queste coppie sono evidentemente assimilabili a coppie regolarmente

sposate, tuttavia i partners denunciano mediamente una maggiore frequenza di attività sessuale, un maggior numero di partners avuti in precedenza ed una più spiccata precocità nella prima esperienza sessuale.

La maggiore "tolleranza" sociale degli anni '70 ha anche portato alla ribalta la condizione degli omosessuali. Di fatto poiché l'omosessualità assoluta e l'eterosessualita assoluta rappresentano nei PI solo gli estremi di una vasta gamma di situazioni intermedie, risulta estremamente problematica la stima della prevalenza dell'omosessualità maschile nella popolazione generale. La quota tra il 2 e il 10% della popolazione adulta maschile, già segnalata in molti studi, è pertanto da ritenersi puramente indicativa (Ostrow, 1990). Tra gli omosessuali maschi si registra, nei paesi anglosassoni in particolare, una più intensa attività sessuale, sia come frequenza di rapporti che come numero di partners, rispetto agli eterosessuali. Cifre sorprendenti sono scaturite dallo studio di Bell e Weinberg del 1978, che testimoniavano come più del 40% degli omosessuali bianchi intervistati e circa un terzo dei neri avessero avuto nella loro vita più di 500 partners sessuali mentre un altro quarto degli intervistati ne riconosceva tra 100 e 500. E' inoltre particolarmente interessante notare che per più della metà degli intervistati i partners erano, prima del rapporto sessuale, sconosciuti.

Un cambiamento drastico nel comportamento sessuale dei maschi omosessuali si e verificato nell'ultimo decennio, in seguito all'epidemia da HIV. Ricerche condotte in questo periodo hanno evidenziato infatti una diminuzione del numero dei partners, specialmente sconosciuti e un maggior uso del preservativo in tutti i tipi di rapporti. Il risultato di questi studi va tuttavia considerato con una certa cautela, poiché tali indagini sono state eseguite presso comunità gay americane, non rappresentative della globalità del fenomeno omosessuale. Le comunità che hanno mostrato cambiamenti comportamentali così netti sono infatti espressione di forti organizzazioni in grado di attuare campagne informative molto efficaci, anche per l'elevato grado di cultura e di integrazione sociale della media dei loro componenti. Peraltro dall'89 in poi si e assistito, in questo stesso gruppo di popolazione, ad una crescita dell'incidenza della gonorrea, classica malattia indice di igiene sessuale. Si pensa quindi che, malgrado tutto, sia subentrato un certo "rilassamento" negli atteggiamenti preventivi, per un fenomeno di "assuefazione" che ha riguardato tutto il Mondo Occidentale, dagli Stati Uniti all'Europa centro-settentrionale all'Australia (Handsfield e Schwebke., 1990; Hook, 1990; van den Hoek e al., 1990; Waugh, 1991; Forsyth e al., 1990).

#### 1.4. Fattori di rischio per MST

Si possono definire fattori di rischio quelle condizioni che determinano causalmente un'aumentata probabilità di esposizione ad un partner infetto,

di infettarsi se avviene l'esposizione, di ammalarsi se avviene l'infezione (Aral e Holmes, 1990). E' peraltro da considerare che i diversi fattori di rischio agiscono non isolatamente e che si stabilisce tra essi un complesso intreccio di interazioni (Tabella 1.5).

I comportamenti sessuali appaiono ovviamente strettamente associati al rischio di trasmissione delle MST e, fra essi, il numero dei partners rappresenta uno dei più importanti fattori di rischio di MST, soprattutto in caso di partners occasionali, sia nell'ambito eterosessuale che omosessuale. Uno studio effettuato su ragazze americane agli ultimi anni di college ha evidenziato come la probabilità di contrarre MST era fino a otto volte più elevata in chi aveva avuto 5 o più partners rispetto a chi ne aveva avuto uno solo, probabilità che aumentava anche in relazione alla casualità della scelta del partner (Joffe e al., 1992).

L'uso regolare e costante del **preservativo** (condom) e di altri contraccettivi di barriera è associato invece ad una significativa riduzione del rischio di contrarre ovvero trasmettere MST, come testimoniano numerosi studi controllati (Weller, 1993). Va peraltro sottolineata l'importanza dell'uso appropriato e costante di questo metodo preventivo (CDC, 1993).

Anche la precoce età all'**epoca del primo rapporto sessuale** si associa ad un maggiore rischio di MST. In uno studio americano è stato evidenziato

Fattori a rischio	
Comportamenti sessuali	Numero di partners Partners occasionali
	Non uso di condom
	Inizio precoce di rapporti sessuali
Stato matrimoniale	Single <b>Divorziati</b>
prostituzione	_
Immigrazione	
Sesso	Trasmissione uomo - donna
Età	Giovanile
Non - Circoncisione	
Alcolismo	
Tabagismo	
Uso di Droghe	
Comportamento igienico-sanitario	Tardiva consultazione del medico
	Non - notificazione al partner
	Non - compliance della terapia
	Uso di lavande vaginali

Tabella 1.5. Principali fattori di rischio per MST.

che donne che avevano avuto il primo rapporto prima dei 15 anni presentavano - rispetto a quante lo riferivano dopo i 17 anni - una probabilità almeno 4 volte maggiore di avere avuto partners multipli (5 o più nell'ultimo anno); una probabilità 3 volte maggiore di avere avuto rapporti con partners bisessuali, tossico-dipendenti o HIV-positivi; una probabilità 2 volte maggiore di avere contratto una MST negli ultimi 5 anni (Greenberg e al., 1992).

La giovane età si associa al rischio di trasmissione delle MST anche per il modo "spontaneo" e passionale con cui i teen-agers spesso affrontano il sesso, senza adottare sostanziali misure di prevenzione (Schwartz e Rogers Gillmore, 1990). E' anche da considerare che le giovani donne, in cui è più frequente la presenza di ectopia cervicale, presentano un'aumentata suscettibilità alle infezioni da Clamidia e da HPV.

Un'altra variabile demografica significativa è lo **stato matrimoniale**: le persone sposate presentano un rischio di contrarre MST fino al 90% inferiore rispetto ai *single* (Anderson e Dahlberg, 1992).

La **prostituzione** rappresenta ovviamente un potente fattore di rischio per le MST, essenzialmente legato alla frequenza e promiscuità dei rapporti sessuali. In effetti non tutte le prostitute sono ugualmente a rischio: quelle relativamente istruite e di più elevato livello sociale, che hanno in genere un numero inferiore di *partners*, che sono più recettive alle indicazioni preventive, presentano di fatto una ridotta percentuale di MST rispetto alle colleghe più svantaggiate (Plummer e Ngugi, 1990). Poiché la prostituzione fiorisce in particolare laddove non è possibile dare altre risposte alla richiesta di sesso, l'**immigrazione**, pressoché esclusivamente maschile nei grandi insediamenti urbani nei Paesi in Via di Sviluppo (ma di recente anche in Italia), rappresenta un indotto fattore di rischio per le MST (Larson, 1989; Plummer e Ngugi, 1990).

Anche il **sesso** incide come fattore di rischio in relazione alla maggiore o minore recettività alle infezioni genitali: ad esempio la trasmissione uomodonna di agenti MST (*Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, HBV* e HIV) e più probabile rispetto alla trasmissione donna-uomo.

La circoncisione rappresenta invece un fattore protettivo per le MST, sicuramente per l'ulcera molle e per la gonorrea, probabilmente anche per i condilomi del pene e le balaniti aspecifiche e micotiche (Aral e Holmes, 1990). Il sacco prepuziale, infatti, costituisce un serbatoio di germi che, acquisiti durante i rapporti, possono proliferare e invadere l'uretra o l'epitelio squamoso, predisponendo quindi ad una maggiore suscettibilità a traumi ed infezioni.

L'alcolismo e, per le donne, il tabagismo, sono fattori comportamentali spesso associati ad un'incrementato rischio per MST.

L'uso di sostanze stupefacenti rappresenta un'ulteriore importante marker di rischio nel sesso femminile: la prostituzione è infatti uno dei modi più semplici per procurarsi denaro per la droga (sex for drug) e ciò determina

una netta differenza di prevalenza di MST tra prostitute tossicodipendenti e non-tossicodipendenti (Estebanez e al., 1993).

Fra i fattori che possono influenzare la diffusione delle MST, è opportuno sottolineare il ruolo bivalente delle **lavande vaginali** che, benché note come provvedimenti di "igiene intima", possono anche essere causa di propagazione delle infezioni alle vie genitali superiori (Schachter e Chow, 1993).

Infine fra i maggiori fattori sfavorevoli di ordine igienico-sanitario ovviamente va sottolineato il non rispetto delle fondamentali **norme di controllo delle MST**: tardiva consultazione del medico, mancato contacttracing e relativa notificazione al partner, non-compliance alla terapia specifica.

#### Capitolo II - Cenni epidemiologici

#### 2 1. Fattori di diffusione delle MST nel mondo

Le MST, con 250 milioni di casi annui stimati dal WHO, rappresentano la più consistente categoria di malattie infettive in molti Paesi del mondo, con prevalenza particolarmente elevata negli adolescenti e nell'età giovanile-adulta (De Schryver e Meheus, 1990). Le cifre riportate nella Fig. 2.1 ne evidenziano l'importanza globale; bisogna tuttavia sottolineare che questo quadro riporta i dati dei soli casi sintomatici e, pertanto, sono da considerarsi fortemente sottostimati. Si calcola, ad esempio, che per ogni caso di AIDS esistano circa 10 casi di infezione da HIV asintomatica mentre più della metà delle infezioni da Clamidia e da HPV decorrono in forma asintomatica (Quinn e Cates, 1992).

Le MST presentano una prevalenza elevata, anche in termini assoluti, nella popolazione generale dei Paesi in via di sviluppo e nelle minoranze

#### 250 milioni di casi l'anno

120 milioni di casi di tricomoniasi
50 milioni di casi di clamidiosi
30 milioni di casi di condilomi
25 milioni di casi di gonorrea
20 milioni di casi di herpes genitale
3.5 milioni di casi di sifilide
2.5 milioni di casi di epatite B
2 milioni di casi di ulcera molle
più di un milione di casi di AIDS

Figura 2.1.Incidenza annua di MST nel Mondo. Dati WHO, 1990.

emarginate, socio-economicamente svantaggiate dei Paesi industrializzati, soprattutto degli Stati Uniti (Aral e Holmes, 1990). I fattori predisponenti comuni sono rappresentati dall'elevato indice di fertilità e dalla rapida evoluzione demografica; dalla notevole mobilità di lavoratori tra zone rurali e urbane; dall'incremento dei viaggi e delle migrazioni; dallo sviluppo di stili di vita "a rischio". In tali contesti la diffusione delle MST è ben interpretata con la *core theory*, secondo cui un piccolo gruppo di "trasmettitori" molto efficienti, in particolare prostitute e i loro clienti, e in grado di mantenere alti livelli di prevalenza anche nella popolazione generale (Brunham, 1991).

Nei PVS le informazioni epidemiologiche attendibili sono generalmente limitate ed essenzialmente relative a studi riguardanti pazienti di Centri per MST, non certamente rappresentativi della popolazione generale. Lo spettro eziologico delle MST in questo contesto e dominato dalle MV (Tab. 2.1). La prevalenza delle altre MST è scarsamente nota, tuttavia i dati concernenti le infezioni da *Chlamydia trachomatis* hanno evidenziato livelli almeno equivalenti a quelli dei Paesi industrializzati (Laga e al., 1991).

Nei PI invece le "nuove" patologie MST hanno, di fatto, soppiantato le MV classiche, relegando queste ultime al ruolo di malattie rare, almeno al di fuori di specifici gruppi "a rischio".

Neisseria gonorrhoeae	HSV
Haemophilus ducreyi	Chlamydia trachomatis
Treponema pallidum	Neisseria gonorrhoeae
Tricomonas vaginalis	Mycoplasma hominis
HBV	Ureaplasma urealycticum
HIV	Trichomonas vaginalis
Chlamydia trachomatis	HBV
Calymmatobacterium granulomatis	Treponema pallidum
HSV	HIV
HPV	

Tabella 2.1. Prevalenza relativa di agenti di MST nel Nord e nel Sud del Mondo

#### 2.2. Dati epidemiologici nei PI

Nell'ambito delle uretriti, la **gonorrea** ha subito un netto calo negli anni '50, cui ha fatto seguito una graduale ripresa negli anni '60 e '70 fino ad un nuovo declino all'inizio degli anni '80, in coincidenza con l'esplosione dell'epidemia da HIV (De Schryver e Meheus, 1990). Tale *trend* è bene espresso dai dati delle notifiche relative alla Svezia (Fig. 2.2). Del tutto recentemente, tuttavia, si e registrata, ad esempio nel Regno Unito, una nuova ripresa all'interno dei gruppi di omosessuali maschi (Riley, 1991).

Invece in constante crescita appare l'incidenza delle **uretriti/cerviciti non-gonococciche** (**NGI**) per cui da tempo si è registrata l'inversione del rapporto rispetto alle forme gonococciche, in relazione verosimilmente sia all'aumento effettivo dei casi, sia ad una maggiore attenzione diagnostica per queste forme, sia infine alla ridotta suscettibilità ad antibioticoterapie non-specifiche (Fig. 2.3).

La Clamidia è l'agente più frequentemente causa di NGI e la sua incidenza risulta tuttora in incremento nella maggior parte dei Paesi Occidentali (Fig. 2.4). Significativo e tuttavia il caso della Svezia, dove una sistematica pratica di screening, counselling e contact-tracing ha portato ad una riduzione dell'incidenza di tali forme, parallelamente all'aumento degli accertamenti diagnostici specifici (Fig. 2.5)(Herrmann e al.,1991).

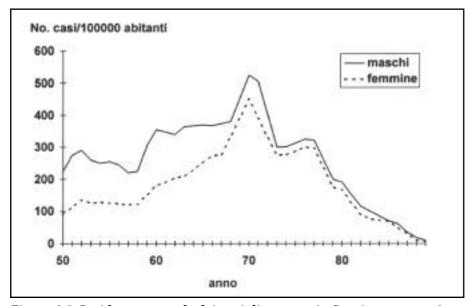


Figura 2.2. Incidenza annuale dei casi di goorrea in Svezia per sesso (nat. bac..lab., 1990).

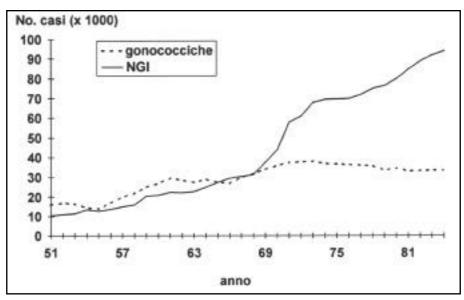


Figura 2.3. Trend di incidenza delle uretriti gonoccocciche e nongonoc - cocciche in Gran Bretagna (WHO Bull., 1988).

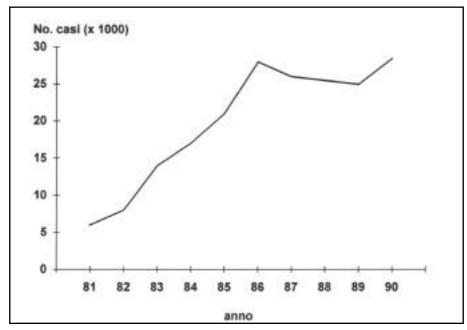


Figura 2.4. Casi diagnosticati di NGI da Chlamydia trachomatis in Inghilterra e Galles (Comm. Dis. Rep., 1992)

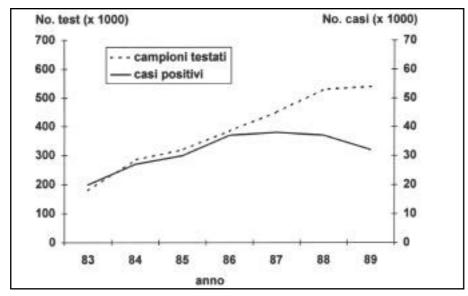


Figura 2.5. Casi diagnostici di NGI da Chlamydia trachomatis in Svezia (WHO WER, 1990).

L'incidenza della **sifilide** ha presentato, nei Paesi Industrializzati, un decremento continuo dalla fine della Seconda Guerra Mondiale ai giorni nostri, in relazione con l'introduzione della penicillina. Recentemente, tuttavia, mentre i dati europei documentano il costante calo dei casi di infezione da *Treponema pallidum*, negli Stati Uniti si è registrata una ripresa della lue, particolarmente fra le minoranze etniche (Fig. 2.6)(Zenilman, 1992). Anche per quanto concerne la **sifilide congenita**, causa di mortalità fetale e perinatale fino al 40% dei casi, negli Stati Uniti si è registrata, dopo un decremento negli anni '50 e '60, una ripresa negli ultimi anni con valori pari ad un caso su 10000 nati vivi (CDC, 1988).

Le **infezioni da Papillomavirus e da Herpesvirus** hanno registrato un impressionante incremento negli ultimi decenni, anche in relazione ai progressi delle metodiche diagnostiche di routine applicate alle infezioni virali (Fig. 2.7 e 2.8).

La malattia infiammatoria pelvica (PID) viene diagnosticata con frequenza decrescente nel Mondo Occidentale (De Schryver e Meheus, 1990). In Svezia i casi di salpingite sono aumentati del 10% circa per anno tra il 1955 ed il '74, per poi decrescere al tasso annuo del 5% dal '75 all'88. Contemporaneamente si e registrato un graduale viraggio dell'eziologia delle sindromi genitali essudative dal gonococco alla clamidia. La PID presenta attualmente la massima prevalenza nel gruppo di età tra i 15 e i 19 anni. Dal punto di vista eziologico il quadro è variegato e così ripartito: il 40-60%

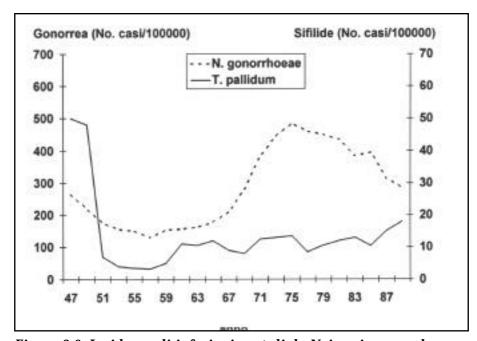


Figura 2.6. Incidenza di infezioni gentali da Neisseria gonorrhoeae e Treponema pallidum negli Stati Uniti (WHO BULL., 1990).

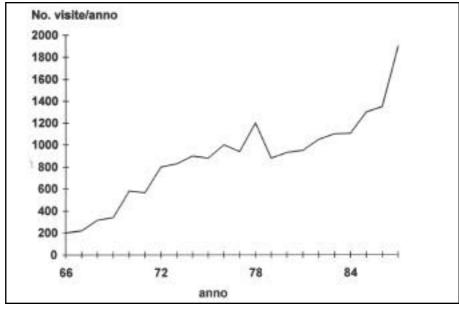


Figura 2.7. Visite richieste per infezioni genitali da HPV negli Stati Uniti (WHO BULL., 1990)

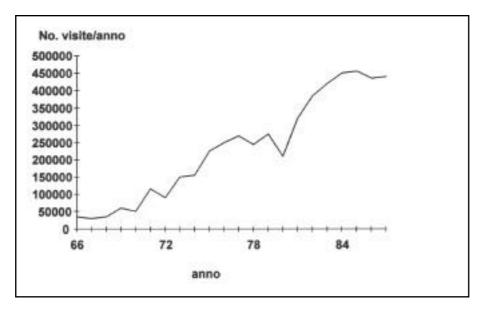


Figura 2.8. Consultazioni per infezioni genitali da HSV negli Stati Unii (WHO BULL., 1990).

delle forme e riferito a *Chlamydia trachomatis*, il 15-18% a *Neisseria gonorrhoeae*, il 10-15% a Micoplasmi, il 3-5% ad anaerobi mentre nel 10-15% dei casi l'origine rimane non determinata. Negli Stati Uniti il numero delle visite ginecologiche per PID ha presentato un picco nel '73 mentre i ricoveri sono cresciuti di numero fino al 1981, ultimo anno per cui sono disponibili dati completi. Sempre negli Stati Uniti il numero di gravidanze ectopiche, correlate ad un pregresso episodio di PID, si è quadruplicato tra il '70 e 1'85. Anche l'infertilità femminile riconosce una causa fondamentale in fatti infettivi pregressi; in effetti la sua frequenza e calcolata pari al 13, 35 e 75% dopo rispettivamente uno, due, tre o più episodi di PID (Westrom e Mardh, 1990).

#### Capitolo III - Sindromi essudative

#### 3.1. Infezioni genitali da Chlamydia trachomatis

#### 3.1.1. Etiopatogenesi

Le Clamidie sono piccoli batteri Gram-negativi di forma coccoide (diametro da 0,3 a 1  $\mu$ m), dotati di così ristrette capacità metaboliche da condizionarne il parassitismo endocellulare obbligato. Tassonomicamente inquadrate nell'ordine Chlamydiales, famiglia Chlamydiaceae, nel genere Chlamydia vengono attualmente riconosciute tre specie patogene per l'uomo: Chlamydia trachomati.s, Chlamydia pneumoniae e Chlamydia psittaci. La specie C. trachomatis comprende numerosi sierotipi correlati a quadri clinici differenziati (Tab. 3.1); le infezioni del tratto genitale sono tutte riferibili ai sierotipi D-K, che determinano una caratteristica sindrome essudativa "simil-gonococcica" mentre i sierotipi L1, L2, L3 sono responsabili del linfogranuloma venereo.

C. trachomatis presenta due stadi cellulari che si alternano durante il ciclo di sviluppo: il corpo elementare, incapace di riprodursi ma in grado di sopravvivere in ambiente extracellulare; il corpo reticolare, di maggiori dimensioni, attivamente metabolizzante ed in grado di riprodursi ma sprovvisto di capacità infettante per un'estrema intrinseca fragilità nell'ambiente extracellulare.

La trasmissione di *C. trachomatis* avviene attraverso il corpo elementare, per contagio interumano sia per via sessuale che materno-fetale; pertanto le infezioni genitali da Clamidia rientrano a pieno titolo sia tra le MST che tra le infezioni connatali.

SPECIE	SIEROTIPI	PATOLOGIE
C.psittaci C.pneumoniae C.trachomatis	non identificati	Psittacosi Infez. respiratorie Linfogranuloma venereo
C. trachomatis	A, B, Ba, C	Tracoma iperendemico
C. trachomatis	D, E, F, G, H, I, J, K	Congiuntivite ad inclusi Infez. genitali (NGI) e sequele Polmonite del neonato

Tabella 3.1. Quadri patologici correlati all'infezione da Clamidia

I dati disponibili di prevalenza globale delle infezioni genitali da Clamidia non sono esaustivi in ragione della complessità dell'accertamento diagnostico. Tuttavia con 50 milioni di casi/anno stimati nel mondo queste rappresentano le più comuni infezioni batteriche sessualmente trasmesse (De Schryver e Meheus, 1990).

Causa di sindromi essudative uretrali e cervico-vaginali "simil-gonococciche", definite dall'esclusione dell'eziologia gonococcica (NGI), si stima che *C. trachomatis* sia responsabile di circa il 40% delle NGI. L'incidenza di queste forme e riportata in ascesa in tutto il mondo occidentale, tranne in Svezia, dove si registra dal 1990 un decremento (Herrmann e al., 1991). Contrariamente alla maggior parte delle altre MST, l'infezione da Clamidia presenta una maggiore prevalenza nel sesso femminile, anche in ragione dell'elevata quota di casi asintomatici nelle donne. Tuttavia bisogna anche considerare che le donne più frequentemente vengono sottoposte a screenings per le gravi conseguenze genitali e riproduttive che la clamidia può determinare (WHO, 1990). Concorre altresì il dato che l'infezione da Clamidia non appare significativamente associata all'omosessualità maschile.

#### 3.1.2. Quadri clinici

Le infezioni genitali da Chlamydia trachomatis presentano decorso asintomatico in circa il 30% dei casi, più frequentemente nella donna. Qualora si determini un quadro di malattia, si evidenzia una classica sindrome essudativa, con predominanza dei segni di uretrite nel maschio (Fig. 3.1) e di cervicite nella femmina (Fig. 3.2), correlati al processo flogistico in sede di primocolonizzazione dell'epitelio della mucosa uretrale e cervicale. In una seconda fase l'infezione può propagarsi lungo il tratto genitale, causando un processo flogistico a carico delle alte vie, a decorso talora acuto ma più spesso cronico. Oltre all'uretrite e alla cervicite, si ascrivono a Clamidia sindromi polimorfe a localizzazione sia uro-genitale che sistemica (Tab. 3.2). Nel maschio la Clamidia è riconosciuta responsabile di epididimite mentre meno definito è il suo ruolo nella prostatite. Nella donna può essere causa di salpingite e di Malattia Pelvica Infiammatoria (PID) che, benché di genesi multimicrobica, riconosce nella Clamidia uno degli agenti eziologici più comuni, isolabile nel 30% circa dei casi sia dal canale endocervicale che da campioni ottenuti in celioscopia (CDC, 1985). La rilevanza clinica della PID è correlata non soltanto alla sintomatologia algica pelvica, talora invalidante, ma anche a possibili gravi complicanze quali infertilità/poliabortività e gravidanza ectopica. In effetti l'infezione tubarica cronica può esitare in processi cicatriziali tali da compromettere la pervietà tubarica e determinare pertanto infertilità ovvero favorire l'impianto dell'uovo fecondato nella tuba, causando gravidanza tubarica (Cates, 1984). Si stima che il 15-30% dei casi di infertilità negli USA siano dovuti a Clamidia e che il rischio di gravidanza ectopica sia 6-10 volte maggiore in donne con precedenti di PID (Westrom, 1975). Per quanto riguarda poi il rapporto causale tra infezione cervicale da Clamidia ed esiti sfavorevoli della gravidanza, il meccanismo eziopatogenetico ipotizzato prevede la diffusione in senso ascendente dell'infezione con interessamento delle membrane placentari, possibile rottura del sacco amniotico e quindi parto prematuro o morte del feto. In alternativa una flogosi cervicale o deciduale, attraverso la liberazione di fosfolipasi e successiva produzione di acido arachidonico, precursore di prostaglandine sarebbe in grado d'indurre l'inizio prematuro della contrazione uterina. In effetti si è osservato che la durata media della gestazione è significativamente inferiore nelle gravide con cervicite da *C. trachomatis* (36 settimane) rispetto alle non-infette (39 settimane), ed altresì un'aumento percentuale di prematurità, mortalità perinatale e basso peso alla nascita di neonati da madri infette rispetto ai controlli sani (Berman, 1987).

Nel novero delle patologie da colonizzazione peritoneale da *Chlamydia* trachomatis rientra, nelle donne, anche la **sindrome di Fitz-Hugh-Curtis**, una periepatite acuta caratterizzata da infiammazione fibrinosa della superficie anteriore della sierosa dell'organo. La **sindrome di Reiter**, integrata da uretrite, congiuntivite e artrite migrante, insorge con frequenza elevata in soggetti con l'aplotipo HLA-B27 in presenza di infezioni genitali sostenute da *Neisseria gonorrhoeae* ma anche da *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*. Si tratta di una patologia di natura verosimilmente autoimmune: l'artrite è caratteristicamente oligoarticolare e colpisce ginocchia, caviglie, metatarsi e falangi dei piedi (Kousa, 1978).

SEDE	QUADRO CLINICO	
uretra	uretrite (NGI)	
retto	proctite	
congiuntiva	congiuntivite	
sistemica	sindrome di Reiter	
Solo maschio		
epididimo	epididimite	
prostata	prostatite	
Solo femmina		
ghiandola Bartolini	bartolinite	
cervice	cervicite (NGI)	
salpinge	salpingite	
glissoniana	peripatite	

Tabella 3.2. Spettro dei quadri clinici causati da C. trachomatis in rapporto al sesso e alla sede di infezione.

I sierotipi D-K di *C. trachomatis* sono stati anche isolati da processi flogistici in sede extragenitale sia correlati a pratiche sessuali (**faringite**, **proctite**) che a contatto accidentale (**congiuntivite** dell'adulto).

Chlamydia trachomatis va infine annoverata fra gli agenti patogeni del complesso TORCH. L'infezione connatale, contratta durante il passaggio attraverso il canale del parto infetto, insorge con una frequenza del 30-70%, che rappresenta la percentuale più elevata di trasmissione verticale fra gli agenti TORCH. Fino alla metà dei neonati infetti presenta i segni di malattia oculare (congiuntivite purulenta) o, più raramente, di infezione dell'orecchio medio (otite media purulenta) e circa il 10-20% sviluppa una grave pneumopatia interstiziale infantile.

#### 3.1.3. Diagnosi

Attualmente è possibile procedere all'accertamento diagnostico attraverso un'ampia gamma di tecniche che vanno dall'isolamento del microorganismo, all'identificazione del DNA e/o RNA clamidiale mediante ibridazione molecolare o PCR (Tab. 3.3). Il metodo più facilmente ed universalmente attuabile è l'esame microscopico diretto previa colorazione di **Giemsa** che è in grado di evidenziare le caratteristiche inclusioni citoplasmatiche all'interno delle cellule epiteliali (Fig. 3.3). Questa metodica tuttavia presenta, nel caso di campioni genitali, una sensibilità del 10-20% e pertanto non trova utile impiego clinico.

Il metodo diagnostico di riferimento rimane tuttora l'isolamento in colture cellulari (linee di cellule McCoy, HeLa, BHK-21 o L929). L'evidenziazione della crescita si potrà effettuare, dopo un periodo variabile dalle 40 alle 72 ore dalla semina, mediante colorazione di Giemsa ovvero mediante immunofluorescenza (IFA) con anticorpi monoclonali specifici coniugati con fluoresceina (Fig. 3.4). La necessità di ricorrere alle colture cellulari rende peraltro la diagnosi di Clamidia una procedura indaginosa e complessa, non proponibile al di fuori di centri specializzati.

	ISOL.	IF	ELISA	IBRID.	PCR
Sensibilità	+++	++	++	++/+++°	+++
Specificità	+++	++	++	+++	++/+++°
Fattibilità	+/++°	++	++	+/++°	+/++°

<sup>°:</sup> risultati variabili a seconda del livello di equipaggiamento del laboratorio e delle condizioni procedurali.

Tabella 3.3. Confronto fra le caratteristica di diversi metodi diagnostici per la ricerca di C. trachomatis.

La ricerca di metodiche alternative ha condotto alla messa a punto di sistemi per l'identificazione di antigeni proteici di membrana direttamente nel campione. Sono attualmente commercializzati kits che si avvalgono sia di anticorpi fluoresceinati (immunofluorescenza diretta, DFA) che marcati con immunoperossidasi (ELISA). Entrambe le metodiche presentano vantaggi di semplicità, rapidità ed economicità rispetto alle colture cellulari; inoltre, essendo automatizzabili, si adattano a procedure diagnostiche di routine. Il limite è rappresentato dalla ridotta sensibilità, pari al 70-90% rispetto alla tecnica colturale (Ridgway e Taylor-Robinson, 1991) e all'impossibilità di eseguire tests di farmacosensibilità.

L'applicazione di un test immunoenzimatico per l'identificazione dell'antigene nelle urine risulta particolarmente indicato per screenings nelle donne (Sellors e al., 1991) e, ancor più, negli uomini asintomatici, in cui l'esecuzione del tampone uretrale pone problemi di accettabilità (Genc e al., 1992).

Un significativo avanzamento, in termini di specificità e sensibilità nell'ambito delle metodiche non-colturali, e stato ottenuto mediante il metodo PACE (Probe Assay Chemoluminescent Enhanced). Questa procedura impiega sonde genetiche per il riconoscimento dell'rRNA clamidiale, presente in gran quantità nella fase di attiva replicazione, mediante sistemi di rilevazione chemioluminescenti (Iwen e al., 1991).

Anche la **PCR** (*Polymerase Chain Reaction*) può essere applicata alla diagnostica della Clamidia (Claas e al., 1991) tuttavia al momento attuale non è ancora applicabile su larga scala, sia per la insufficiente standardizzazione, sia per la necessità di disporre di strutture specializzate.

Recentemente è stata documentata l'affidabilità di una variante procedurale semplificata della PCR, indicata come LCR (Ligase Chain Reaction), in programmi di screenings di campioni urinari (Lee e al., 1995).

Infine alla ricerca diretta del microorganismo si può affiancare la **sierologia**. Tuttavia la ricerca di anticorpi specifici (**IgG**, **IgM**, **IgA**) nel siero risulta di limitata utilità clinica offrendo al più solo informazioni diagnostiche complementari. In effetti possono riscontrarsi false positività legate alle frequenti infezioni pregresse nei gruppi a rischio ovvero false negatività quando la localizzazione dell'infezione è essenzialmente luminale per cui il movimento anticorpale è modesto o assente.

#### 3.1.4. Terapia

Fin dagli anni '70 è stata documentata l'efficacia terapeutica delle **tetraci- cline** e dei più recenti derivati, doxiciclina e minociclina, nella terapia delle infezioni genitali da *C. trachomatis*. Nei confronti di questi composti non vi è tuttora evidenza di fenomeni di resistenza (Augenbraun e McCormack, 1993). E' tuttavia necessaria l'adozione di lunghi periodi di somministrazione in funzione della situazione intracellulare e della lunghezza del ciclo replicativo della Clamidia. Recentemente peraltro (Katz e al., 1991) è stato do-

cumentato che cicli di tre settimane di trattamento con tetracicline non risultano significativamente più efficaci di cicli di una settimana, cosicché attualmente la somministrazione di **doxiciclina** alla dose di 100 mg x 2/die per 7 giorni è considerato il regime di riferimento nei trials di efficacia di nuovi farmaci (Tab. 3.4).

Per quanto concerne i **fluorchinoloni** impiegati nella terapia della Clamidia, risultati complessivamente insoddisfacenti sono stati riportati per la norfloxacina e la ciprofloxacina (Oriel, 1990; Hooton e al., 1990) mentre da vari studi risulta un'efficacia della **ofloxacina** alla dose di 300 mg x 2/die per 7 giorni sovrapponibile a quella della doxiciclina, con il vantaggio di una minore frequenza di effetti collaterali (Mogabgab e al., 1990; Faro e al., 1991). Sono attualmente in fase di sperimentazione trattamenti con sparfloxacina e fleroxacina, composti dotati di promettente attività in vitro (Nakata e al., 1992). I fluorchinolonici garantirebbero un ampio spettro d'azione, esteso anche ad altri patogeni responsabili di MST, inclusi i ceppi tetraciclino-resistenti di Neisseria gonorrhoeae e Ureaplasma urealyticum.

L'impiego sia delle tetracicline che dei fluorchinolonici, tuttavia, è limitato da importanti controindicazioni, quali la gravidanza e l'età inferiore a 8 anni; in tali situazioni e dimostrata l'efficacia della eritromicina, della josamicina e di più recenti derivati dei macrolidi long-acting, quali la claritromicina e l'azitromicina.

L'azitromicina, in particolare, rappresenta probabilmente il più significativo progresso nel campo della terapia della Clamidia poiché la lunga emivita ne consente il protratto mantenimento di concentrazioni terapeutiche nei tessuti dopo una singola somministrazione orale. *Trials* clinici con l'impiego di 1 g di azitromicina in dose unica hanno dimostrato una efficacia vicina al 100% e comunque sovrapponibile a quella di 7 giorni di terapia con doxiciclina (Martin e al., 1992; Steigrimsson e al., 1990; Whatley e al., 1991). Considerando che la ridotta *compliance* del paziente (e, ancor più, dei *partners* asintomatici) alla terapia rappresenta un fattore probabilmente responsabile della maggior parte dei fallimenti terapeutici, è evidente come un regime che preveda una somministrazione monodose rappresenti un vantaggio importante nel trattamento delle infezioni genitali da Clamidia.

#### 3.2. Infezioni genitali da Micoplasmi

#### 3.2.1. Etiopatogenesi

I Micoplasmi, isolati per la prima volta nel 1937 da Dienes ed Edsall da un ascesso della ghiandola di Bartolini, in seguito vennero riscontrati nella comune flora batterica del cavo orale e delle mucose genitali (Taylor-Robinson e al., 1981). L'interesse nei riguardi del ruolo svolto da tali microorganismi nelle infezioni uro-genitali è aumentato con la disponibilità di un

#### **URETRITE E CERVICO-VAGINITE**

Doxiciclina mg 100 x 2/die per 7 giorni
Ofloxacina mg 300 x 2/die per 7 giorni
Azitromicina g 1/die single dose oppure mg 500/die x 3 giorni
Eritromicina mg 500 x 4/die per 7 giorni (prima scelta in gravidanza)
Amoxicillina mg 500 x 3/die per 7-10 giomi (alternativa in gravidanza)

#### MALATTIA INFIAMMATORIA PELVICA

#### Pazienti sintomatiche (Ricovero ospedaliero):

A) Doxiciclina mg 100 x 2/die e.v. per 14 giorni

+

Cefoxitina g 2 x 4/die e.v. fino a 2 giorni dopo miglioramento clinico oppure Cefotetan g 2 x 2/die e.v. fino a 2 giorni dopo miglioramento clinico

B) Clindamicina mg 900 x 3/die e.v.

+

Gentamicina 2 mg/kg di dose-carico i.m. o e.v. seguita da 1.5 mg/kg x 3/die Questo trattamento deve essere continuato fino a 2 giorni dopo miglioramento clinico e seguito da Doxiciclina mg  $100 \times 2$ /die per os oppure Clindamicina mg  $450 \times 4$ /die fino al completamento di 14 giorni totali di terapia

#### Pazienti asintomatiche (trattamento domiciliare):

A) Doxiciclina mg 100 x 2/die per os per 14 giorni

+

Ceftriaxone mg 250 i.m. single dose

B) Ofloxacina mg 300 x 2/die per os per 14 giomi

+

Clindamicina mg 450 x 4/die per os per 14 giorni oppure Metronidazolo mg 500 x 2/die per os per 14 giorni

#### INFEZIONE PERINATALE

Tetraciclina 1% pomata oftalmica 4 applicazioni/die per 21 giorni Eritromicina 40-50 mg/Kg/die per 14-21 giorni

Tabella 3.4. Schemi di trattamento proposti per le infezioni da C. Trachomatis.

appropriato terreno di coltura che ne ha reso possibile e relativamente agevole l'isolamento (Taylor-Robinson e McCormack, 1980).

I Micoplasmi appartengono alla classe dei *Mollicutes*, organismi sprovvisti di parete cellulare e dotati di una membrana cellulare delicata e ricca di colesterolo. Per questa loro caratteristica essi presentano spiccato

pleiomorfismo, elevata deformabilità, difficoltà di crescita in coltura sui normali terreni microbiologici e, caratteristica importante, resistenza agli antibiotici, -lattamici.

La distribuzione dei Micoplasmi è ubiquitaria. Il contagio avviene soprattutto per via sessuale ma, poiché sono stati riscontrati anche in soggetti prepuberi, si ritiene possibile la trasmissione neonatale durante il passaggio attraverso il canale del parto. Il successivo aumento della carica batterica sembra correlato a modificazioni del ciclo ormonale (Iwasaka e al., 1986).

I Micoplasmi rappresentano con le Clamidie i più piccoli batteri noti, tanto che un tempo venivano classificati come virus; in realtà non penetrano nella cellula bensì colonizzano la superficie degli epiteli. Fra le circa 50 specie di Micoplasmi note, due sono ritenute responsabili di infezioni dell'apparato respiratorio (Mycoplasma pneumoniae e, forse, Mycoplasma genitalium) mentre tre specie sono state correlate a patologie dell'apparato urogenitale (Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium ed Ureaplasma urealyticum)(Tab. 3.5).

Specie	Sierotipi	Patologie
M. hominis	tre	vaginosi batterica, PID,poliabortività, febbre post-partum, sterilità
M. genitalium		NGI, PID(?)
U. urealyticum	undici	NGI, calcolosi urinaria, vaginosi, PID, sterilità

Tabella 3.5. Quadri clinici a localizzazione genitale e determinati da micoplasmi.

#### 3.2.2. Quadri clinici

La patogenesi dell'infezione da Micoplasmi è basata sulla interferenza negli scambi metabolici cellulari e sulla induzione di una risposta infiammatoria locale che dà esito, a seconda della sede, a quadri di uretrite, prostatite, cervicite, endometrite o salpingite. La difficoltà dell'impianto dell'embrione conseguente all'endometrite può essere alla base di condizioni di infertilità e poliabortività (Lamont e al., 1987); la sterilità tubarica può invece essere correlata a episodi di salpingite (Naessens e al., 1987). I Micoplasmi possono inoltre essere causa di infertilità maschile per la capacità, propria di questi germi, di aderire agli spermatozoi (Cortesse e al., 1987). Come la Clamidia, i Micoplasmi infine possono giocare un ruolo patogenetico nella sindrome di Reiter.

Secondo recenti ipotesi i Micoplasmi svolgerebbero altresì un ruolo di cofattori in alcune infezioni virali dell'apparato urogenitale e nell'infezione da HIV (Montagnier e al., 1990), favorendo la penetrazione del virus nella

cellula mediante la destabilizzazione della membrana cellulare. Si ritiene inoltre che, penetrati all'interno dei T linfociti CD4+, possano interagire con i provirus integrati nel genoma cellulare, attivando un segnale idoneo a provocare l'apoptosi del linfocita (Lo e al., 1989 e 1991).

M. hominis rappresenta il principale agente, dopo C. trachomatis, di NGI mentre U. urealyticum e M. genitalium vengono isolati solo nel 15% circa dei soggetti affetti (Bebear, 1990). Il ruolo patogeno di M. genitalium nelle uretriti nongonococciche è peraltro tuttora discusso (Jensen e al., 1993).

Il quadro clinico dell'**uretrite** consiste in disuria, pollachiuria, stranguria e, raramente, piuria; nella maggioranza dei casi è presente scarso essudato uretrale, per lo più evidenziabile soltanto spremendo l'uretra. Una caratteristica frequente è la presenza di cilindri urinari costituiti da polimorfonucleati neutrofili, probabilmente di origine prostatica.

Nella donna si ammette che i Micoplasmi giochino un ruolo importante nella vaginosi batterica. Non è chiaro tuttavia se in questa forma debbano essere considerati come patogeni primari o come cobionti (Moller e al., 1985). Inoltre *M. hominis* è considerato tra i più frequenti responsabili di cervicite ed endometrite post-partum. Nel primo caso la sintomatologia è rappresentata essenzialmente da leucorrea giallastra e dispareunia, integrando una vera e propria sindrome essudativa. Nel caso dell'endometrite si riscontra febbre di grado lieve, insorgente uno o due giorni dopo il parto: in genere il quadro clinico è sfumato e la remissione avviene spontaneamente dopo qualche giorno. Dall'emocoltura è stato talvolta isolato sia *M. hominis* che, più raramente, *U. urealyticum* (Crawshaw e al., 1990; Segonds e al., 1992). *M. hominis* può anche essere responsabile di PID sebbene, nella maggior parte dei casi, in associazione con altri batteri (Beard e al., 1992).

#### 3.2.3. Diagnosi

La tecnica diagnostica di riferimento per le infezioni da Micoplasmi è l'isolamento colturale; l'esame microscopico diretto dell'essudato non riveste invece alcuna utilità, date le piccole dimensioni del batterio e la negatività di colorazione al Gram. Due metodiche colturali sono attualmente standardizzate per la ricerca dei Micoplasmi: la prima utilizza una fase di arricchimento di 16-18 ore prima del trapianto nel brodo e nell'agar di crescita; l'altra consente di seminare direttamente il brodo ed il terreno agarizzato al momento del prelievo. La crescita richiede 1-5 giorni di coltura a 37 °C in condizioni di microaerofilia o anaerobiosi a seconda del metodo utilizzato. L'identificazione tiene conto di due criteri (Taylor Robinson e McCormack, 1980): viraggio dell'indicatore colorato dovuto alle diverse proprietà biochimiche proprie delle varie specie di Micoplasmi (per esempio idrolisi dell'urea per *U. urealyticum*, dell'arginina per *M. hominis*); aspetto delle colonie: a forma di "uovo fritto" nel caso di *M. hominis* o a forma di "riccio" e più scure (di colore marrone) per *U. urealyticum* (Fig. 3.5).

La definizione della **carica batterica** è indispensabile: si ritiene significativa per la diagnosi di uretrite e/o cervicite nongonococcica la presenza di **10³** UCC/mmc (UCC = unita di cambiamento colore) mentre per cariche inferiori i Micoplasmi sono ritenuti semplici commensali delle mucose genitali. Le variazioni della carica batterica sono verosimilmente attribuibili a modificazioni locali della microflora vaginale, probabilmente conseguenti a variazioni ormonali.

L'isolamento di *M. hominis* da un prelievo vaginale può essere indice di una vaginosi in atto o, più raramente, evocare la presenza di un'infezione delle alte vie genitali. In questo caso non vi è accordo, però sul valore soglia di una carica patologica (Bebear, 1990).

Come per le infezioni da Clamidia, diversi **tests sierologici** sono stati proposti per la ricerca di anticorpi specifici dei Micoplasmi genitali ma a nessuno si attribuisce reale utilità clinica.

Tecniche di **ibridazione molecolare** e **PCR** sono disponibili ma finora utilizzate solo a scopo di ricerca a causa della scarsa maneggevolezza e degli alti costi. Fa eccezione in questo senso la diagnosi di *M. genitalium*, in cui la PCR rappresenta l'unica tecnica affidabile a causa delle notevoli difficoltà di crescita in coltura di questa specie (Horner e al., 1993).

#### 3.2.4. Terapia

L'identificazione di *M. hominis* ed *U. urealyticum* con una carica elevata da campioni uretrali o endocervicali rappresenta indicazione al trattamento. I Micoplasmi sono insensibili agli antibiotici che inibiscono selettivamente la sintesi della parete batterica (-lattamine), agli antibiotici polipeptidici ed alla rifampicina. Sono invece sensibili, *in vitro*, agli antibiotici che agiscono sulla sintesi delle proteine e degli acidi nucleici. Il trattamento di prima scelta per le infezioni da Micoplasmi è tuttora rappresentato dalla **doxiciclina** alla posologia di mg 100 x 2/die per 7 giorni (CDC, 1993). Trattamenti alternativi sono rappresentati dall'**eritromicina** mg 500 x 4/die per 7 giorni (di prima scelta in gravidanza), dall'**ofloxacina** 300 mg x 2/die per 10 giorni (attiva anche sui ceppi di *M. hominis* resistenti a doxiciclina e ad eritromicina).

Il vantaggio dell'impiego dei più recenti macrolidi (azitromicina, claritromicina) e fluorochinoloni (sparfloxacina, fleroxacina) è tuttora da valutare, anche se i risultati di alcuni trials clinici appaiono decisamente incoraggianti, in particolare per l'azitromicina.

Come per tutte le MST, anche per le NGI sostenute da Micoplasmi, il trattamento deve essere esteso contemporaneamente anche al *partner* per scongiurare il rischio di infezioni a "ping-pong".

# 3.3. Infezioni vaginali

## 3.3. Vaginosi batteriche

#### 3.3.1. Etiopatogenesi

Le infezioni vaginali sono usualmente distinte in tre grandi categorie eziologiche: candidosi, tricomoniasi e "vaginosi batteriche". Per queste, denominate anche "vaginiti non specifiche", la diagnosi non è semplicemente di esclusione ma si basa su criteri standardizzati, riportati nella Tab. 3.6 (Amsel e al., 1983). Nelle vaginosi batteriche la flora vaginale endogena, costituita essenzialmente da lattobacilli, è rimpiazzata da una flora batterica più complessa, comprendente Gardnerelle, anaerobi e Micoplasmi.

Gardnerella vaginalis è il più frequente responsabile di vaginosi (West e al., 1988). Per questo microorganismo si è ipotizzata una trasmissibilità sessuale fin da quando venne identificato nel 1953 da Leopold nelle secrezioni vaginali e nelle urine di un paziente affetto da prostatite. Gardner nel 1955 denominò il battere Haemophilus vaginalis e per primo ne documentò il ruolo quale agente eziologico di vaginiti. L'appartenenza al genere Haemophilus venne successivamente contestata nel 1963 da Zinnemann ritenendo che si trattasse, piuttosto, di un corinebatterio (Corynebacterium vaginalis), attribuzione conservata fino al 1980 allorché Greenwood ne precisò la tassonomia stabilendo un nuovo genere: Gardnerella.

Dopo il 1980 varie ricerche hanno dimostrato che nell'eziologia delle vaginosi la Gardnerella non è unica responsabile ma si trova di solito in associazione con germi anaerobi, in particolare del genere Bacteroides, quale B. dissiens, B. asaccharolyticus, B. melaninogenicus, più raramente B. fragilis (Spiegel e al., 1980; Hill, 1985). Meno frequentemente sono stati ritrovati Peptococcus ed Eubacterium.

Un altro germe, sovente associato alla Gardnerella, e l'antico Vibrio curtis, descritto già nel 1913 e rivalutato da Autori francesi e scandinavi all'inizio degli anni '80. Nella più recente tassonomia e stato denominato Mobiluncus e distinto in due specie (Hallen e al., 1987): Mobiluncus muliebri lungo, ricurvo, a mezzaluna, Gram-negativo, ippurato-negativo; Mobiluncus curtisii corto, sottile, "a colpo d'unghia", Gram-variabile, ippurato-positivo.

U. urealyticum e M. hominis rappresentano infine i più frequenti patogeni

- perdite vaginali su base non infiammatoria
- pH vaginale > 4.5
- presenza di clue cells nel secreto vaginale
- positività al fish odor test

Tabella 3.6. Criteri diagnostici di vaginosi batterica secondo Amsel, 1983.

sovrainfettanti le vaginosi batteriche. Tuttavia l'osservazione della loro scomparsa, in assenza di terapia specifica ma a seguito dell'eradicazione di altri germi, ne rende dubbio il reale ruolo patogenetico.

#### 3.3.2.Quadri clinici

Clinicamente la vaginosi batterica si manifesta con una leucorrea biancogrigiastra, omogenea, fluida, aderente alle pareti della vagina, generalmente non purulenta ma maleodorante (Fig. 3.6). Infatti il gran numero di germi che rimpiazza la flora batterica normale libera amine (metilamina, isobutilamina, feniletilamina, cadaverina) che causano modificazioni del pH vaginale (superiore a 4,5) ed il caratteristico "odore di pesce".

I segni di accompagnamento quali bruciore, prurito, disuria sono meno pronunciati rispetto alle manifestazioni della vaginite da *T. vaginalis* o da *Candida*. Nel partner maschile è possibile, seppur raramente, riscontrare i segni di uretrite.

#### 3.3.3. Diagnosi

Poiché l'eziologia della sindrome di vaginosi batterica è polimicrobica, l'identificazione di tutte le specie in causa è laboriosa e tuttavia già l'esame microscopico diretto, "a fresco" e dopo colorazione con **Gram**, può fornire un buon orientamento diagnostico (Leventis, 1991).

Un segno diagnostico indiretto ma caratteristico della presenza di *G. vaginalis* è rappresentato dalla presenza di *clue cells*, rilevabili all'esame microscopico di strisci vaginali (Fig. 3.7). Si tratta di cellule dell'epitelio vaginale la cui superficie è letteralmente tappezzata di batteri di forma coccoide della ricca flora batterica vaginale (definita dai francesi *purèe de germes*) cui la colorazione "Gram-variabile" conferisce il tipico aspetto di "pepe e sale". Questo riscontro rappresenta un elemento decisivo nell'orientamento diagnostico. Possono essere presenti a volte altri germi della flora "normale" ma non i lattobacilli. Sono assenti o presenti in numero limitato i granulociti. Poiché si tratta di un'infezione superficiale, senza reazione flogistica, la presenza di granulociti orienta infatti verso un'associazione o una sovrainfezione con altri germi.

L'isolamento colturale non è necessario per la diagnosi di vaginosi batterica. *G. vaginalis* è facilmente coltivabile ma l'identificazione rimane difficile. E' considerato "Gram-variabile", in quanto risulta Gram-positivo se coltivato su terreni ricchi di fattori di crescita ma Gram-negativo se coltivato su terreni più poveri. Si tratta di un batterio anaerobio facoltativo, simile agli streptococchi ed ai lattobacilli; l'identificazione, effettuata evidenziando alcune proprietà biochimiche quali quella di produrre beta-emolisi su agarsangue umano, di fermentare il glucosio ed il maltosio, di ridurre l'ippurato di sodio, ha permesso di descrivere almeno otto tipi, non correlabili tuttavia a differenti caratteri di patogenicità.

Le colture di Bacteroides e Mobiluncus richiedono tecniche lunghe e complesse; anche la ricerca dei Micoplasmi e riservata a laboratori specializzati.

E' invece indispensabile completare l'esame batteriologico con prove di semplice esecuzione quali la determinazione del pH vaginale ed il *fish odor test*: ossia lo sviluppo di uno sgradevole odore di pesce marcio a seguito dell'aggiunta di una soluzione al 10% di KOH al campione sul vetrino.

## 3.3.4. Terapia

Malgrado tutti i germi implicati nella vaginosi siano sensibili a numerosi antibiotici, la scelta più efficace, per la notevole attività *in vivo*, resta il **metronidazolo** (Lossic, 1990; CDC, 1993) che, somministrato alla posologia classica di 500 mg x 2/die per os per 7 giorni, permette una completa guarigione. Studi clinici recenti hanno documentato che la somministrazione di 2 g/die, sia in due riprese che in dose unica, è ugualmente efficace.

Trattamenti alternativi, benché validati da esperienze limitate, sono considerati:

- -metronidazolo gel 0,75% intravaginale, 2 applicazioni/die per 5 giorni;
- -clindamicina crema al 2% intravaginale, 1 applicazione/die per 7 giorni;
- -clindamicina per os, 300 mg x 2/die per 7 giorni.

Un'alternativa ugualmente efficace e sicura è l'**ofloxacina** alla posologia di 200 mg x 2/die per 7 giorni (Nayagam e al., 1992). Quando sia controindicato il ricorso ai citati trattamenti, per esempio in corso di gravidanza, l'**ampicillina** o l'**eritromicina** costituiscono altresì valide alternative (Leventis, 1991).

# 3.4. Infezione da Trichomonas vaginalis

#### 3.4.1. Etiopatogenesi

Trichomonas vaginalis è un protozoo flagellato, appartenente all'ordine Trichomonadides. La prima descrizione risale a Donne nel 1836. Il Trichomonas ha un corpo cellulare piriforme ed è caratterizzato dalla presenza di un assostile che traversa tutto il corpo secondo l'asse longitudinale e risulta costituito da microtubuli collegati fra di loro da sottili fibrille. L'assostile origina dal polo anteriore globoso del corpo cellulare, dove si localizzano cinque corpuscoli basali, o blefaroblasti, da cui emergono i flagelli. Il protozoo trasla grazie a quattro flagelli anteriori liberi ed un quinto collegato alla membrana citoplasmatica da una membrana ondulante: quest'ultima produce movimenti rotatori e sinusoidali che conferiscono al parassita una caratteristica dinamica.

Le infezioni da *T. vaginalis* rappresentano la MST probabilmente più frequente, con una incidenza stimata intorno ai 120 milioni di casi annui, a carico soprattutto del sesso femminile tale che, in alcune regioni del mondo, colpisce una donna su quattro sessualmente attive. La trasmissione avviene

essenzialmente attraverso i rapporti sessuali, eccezionalmente mediante contatto con biancheria od oggetti di *toilette* contaminati (Thomason e al., 1989). Il periodo d'incubazione, sovente impossibile da precisare, si ritiene sia compreso fra i 4 giorni e le 4 settimane.

#### 3.4.2. Quadri clinici

Nella donna, la tricomoniasi esordisce spesso con un quadro di vulvovaginite di norma ad evoluzione subacuta; tuttavia esistono forme acute e forme asintomatiche (Bohbot e Catalan, 1991). La forma subacuta, presente nel 60-70% dei casi, è caratterizzata dall'insorgenza di leucorrea più o meno abbondante, tipicamente schiumosa, giallastra o biancastra, associata ad uno stato di flogosi vulvo-vaginale, causa di dispareunia, all'inizio superficiale e poi totale e tale da condurre alla cessazione dei rapporti sessuali. La vulvovaginite presenta un caratteristico eritema puntato con picchiettatura della mucosa vaginale "a fragola". Raramente possono associarsi sintomi urinari; nella forma classica e presente anche metrorragia. In alcuni casi possono manifestarsi episodi di vulvo-vaginite a poussees, che regrediscono spontaneamente in 10-15 giorni. La forma acuta è rara e interessa meno del 10% dei casi. La forma asintomatica costituisce il 15-20% dei casi. Si tratta di forme riscontrate casualmente a seguito di esami di screening. L'infezione può persistere per lunghi periodi, a volte per anni, senza arrecare alcun disturbo soggettivo.

#### 3.4.3. Diagnosi

La diagnosi di tricomoniasi viene normalmente stabilita mediante esame microscopico diretto "a fresco" o previa colorazione. La coltura ha per lo più un impiego in ricerca ovvero per lo studio dell'attività dei farmaci anti-Trichomonas.

Esame "a fresco". Una goccia di secrezione prelevata a livello dei fornici vaginali o dall'uretra oppure dal collo uterino viene stemperata in una goccia di soluzione fisiologica e posta su un vetrino. Il preparato, ricoperto da un coprioggetto, viene osservato al microscopio ottico o meglio al microscopio in contrasto di fase. In queste condizioni il Trichomonas è perfettamente riconoscibile per la sua caratteristica mobilità, per la presenza di quattro flagelli liberi e della membrana ondulante. L'osservazione in contrasto di fase conferisce al Trichomonas una rifrangenza particolare, contornando il parassita di un alone luminoso (Fig. 3.8a). Quando non sia evidente il movimento caratteristico citoplasmatico, l'impiego di un colorante vitale, ad esempio una goccia di blu di cresile all '1 %, consente di evidenziare i Trichomonas che non si colorano ma rimangono rifrangenti all'osservazione in contrasto di fase.

**Esame dopo colorazione.** Fra le numerose colorazioni che sono state proposte per evidenziare la presenza del Trichomonas, tre metodi offrono i

risultati più apprezzabili: May-Grunwald-Giemsa (Fig. 3.8b), Gram (Fig. 3.9) e arancio di acridina.

La **coltura** dei Trichomonas è relativamente facile e la maggior parte dei terreni convenzionali consente lo sviluppo, di solito peraltro limitato ad alcuni cicli di replicazione.

Attualmente il terreno di Roiron sembra offrire i risultati migliori.

La semplicità dei metodi diagnostici descritti fa considerare inutile la **sierologia**, che non offre peraltro risultati attendibili.

#### 3.4.4. Terapia

I trattamenti consigliati per la vulvo-vaginite da Trichomonas vaginalis (CDC, 1993) sono i seguenti:

- metronidazolo g 2 per os in single dose;
- metronidazolo mg 500 x 2/die per 7 giorni.

Questi trattamenti devono essere contemporaneamente prescritti anche al *partner*, raccomandando astensione dai rapporti sessuali fino al termine del ciclo di trattamento. Il metronidazolo è controindicato in gravidanza.

In Europa sono raccomandati come trattamenti alternativi, probabilmente più efficaci, i vari derivati imidazolici, tutti impiegati alla posologia di g 2 per os in single dose (Bohbot e Catalan, 1991): nimorazolo, tinidazolo, omidazolo, secnidazolo.

# 3.5. Candidosi vulvo-vaginale

#### 3.5.1. Etiopatogenesi

La candidosi vulvo-vaginale è un'infezione causata da alcuni lieviti del genere *Candida*. Sono note oltre 100 specie di *Candida* e la Tab. 3.7 elenca quelle più frequentemente in causa nelle micosi genitali femminili. Tutte le Candide si riproducono per gemmazione mediante produzione di blastospore, che si sviluppano fino a raggiungere le dimensioni della cellula madre.

- •Candida albicans (85-90% dei casi)
- •Candida glabrata
- · Candida tropicalis
- Candida krusei
- Candida pseudo-tropicalis
- Candida stellatoidea
- Candida guillermondii

Tabella 3.7. Specie responsabili di candidosi vulvo-vaginale.

Candida albicans possiede un'elevata capacità di aderire alle cellule dell'epitelio vaginale, specialmente in determinati periodi del ciclo mestruale. Gli altri lieviti che colonizzano la vagina non hanno la stessa capacita di adesione all'epitelio e questo potrebbe spiegare la loro minore virulenza. La presenza di C. albicans in vagina non è di per se indice di patologia poiché il lievito può rimanere in equilibrio ecologico con la flora vaginale per mesi, addirittura per anni, senza dare luogo a manifestazioni cliniche (colonizzazione asintomatica). Alterazioni dell'equilibrio ecologico della flora batterica vaginale possono essere responsabili della comparsa di sintomi nelle donne portatrici asintomatiche di Candida. Tra le **condizioni predisponenti**, riassunte dalla Tab. 3.8, va segnalata la gravidanza, in cui la vulvo-vaginite da Candida è frequente soprattutto al 3° trimestre. I fattori responsabili di questa aumentata suscettibilità sono numerosi: può essere chiamato in causa un aumento del tasso di glicogeno locale dovuto agli alti livelli di progesterone oppure un aumento dell'adesività della Candida riferibile sempre a fattori di natura ormonale. Fra le **condizioni patologiche**, il **diabete** favorisce lo sviluppo di infezioni da Candida per la concomitanza di diversi fattori: l'iperglicemia, l'iperidrosi, la diminuzione dell'attività fagocitaria, per cui è importante escludere la presenza di diabete nelle pazienti che presentano candidosi ricorrenti. Tra i le condizioni iatrogene, un ruolo fondamentale e giocato dagli antibiotici ad ampio spettro, in particolare le tetracicline, l'ampicillina e le cefalosporine orali che provocano un aumento del tasso di colonizzazione, probabilmente in quanto causa di dismicrobismo della flora vaginale. Tuttavia in numerosi casi di vulvo-vaginite da Candida non si identificano fattori favorenti: in questi casi viene ipotizzato il ruolo del reservoir intestinale.

gravidanzadiabete mellitoipotiroidismo

• stati di immunodepressione: linfosarcomi, linfomi di Hodgkin, AIDS

• fattori iatrogeni: antibiotici, corticosteroidi e

immunodepressori in generale, terapie antiblastiche, radioterapie, ormoni

sessuali

• fattori igienico-comportamentali: coiti ripetuti, lavande vaginali, utilizzo di saponi

acidi, biancheria sintetica, indumenti troppo stretti

Tabella 3.8. Condizioni predisponenti alla candidosi vulvo-vaginale.

Candida albicans e un agente infettivo "opportunista" per eccellenza; nella maggior parte dei casi l'origine dell'infezione è endogena. Nella donna la vagina è un ambiente privilegiato per lo sviluppo del lievito, a causa della vicinanza con il retto, dell'alto tenore di glicogeno e del pH acido. La via sessuale di trasmissione della Candida è tuttavia confermata dal picco di prevalenza che si osserva durante l'età sessualmente attiva e dalla possibilità di contagiare il partner (Warnock, 1979). I rapporti genito-anali ed orogenitali favoriscono la contaminazione.

Negli ultimi trent'anni si è registrato un aumento progressivo delle vulvo-vaginiti micotiche, che integrano fra il 25 e il 40% delle vaginiti e costituiscono la più frequente causa di richieste di visite ginecologiche (Bohbot e Catalan, 1991).

#### 3.5.2. Quadri clinici

La manifestazione clinica classica è la vulvo-vaginite acuta, contraddistinta da 3 classici sintomi:

- -prurito vulvare, spesso violento, permanente, con esacerbazione notturna;
- -bruciori vaginali, che possono provocare anche dispareunia completa;
- -leucorrea abbondante, biancastra, cremosa ad esacerbazione pre-me-struale (Fig. 3.10).

All'esame obiettivo locale la regione vulvare appare eritematosa e talora edematosa, le piccole labbra deformate. Frequente la presenza di lesioni da grattamento. L'area di flogosi può oltrepassare la vulva ed interessare il clitoride, il perineo, la regione perianale ed il meato uretrale, determinando disuria. Le pareti vaginali appaiono edematose, con mucosa iperemica, disseminata di granulazioni biancastre; anche il collo uterino può presentare infiammazione.

La vulvo-vaginite subacuta presenta una sintomatologia più frusta: lesioni vulvari minime, leucorrea moderata, prurito lieve ed intermittente.

Le **vulvo-vaginiti croniche recidivanti** evolvono attraverso poussèes intervallate da periodi di remissione di alcune settimane. In questi casi si impone la ricerca e la rimozione di un eventuale fattore predisponente o scatenante poiché questi disturbi, in un lungo periodo, comportano ripercussioni sulla vita affettiva e sessuale della coppia.

Le micosi genitali, frequenti nella donna gravida, non determinano abitualmente manifestazioni nel neonato, che viene peraltro regolarmente contaminato durante il parto.

La manifestazione classica delle micosi genitali nel maschio è la balanite o balanopostite. Si tratta di forme che si manifestano all'esordio con la presenza di chiazzette eritematose localizzate al glande per poi confluire in lesioni di maggiori dimensioni a contorni sfrangiati. Le lesioni danno prurito o bruciore talora intenso, esordiscono di solito immediatamente dopo il coito e scompaiono spontaneamente nel volgere di qualche giorno. Più raramente la balanite acuta può essere più importante ed estendersi al

solco balano-prepuziale, alla regione frenica o parafrenica. Raramente si riscontrano uretriti micotiche.

#### 3.5.3. Diagnosi

Per la diagnosi l'esame microscopico riveste importanza capitale in quanto permette anche una stima quantitativa della carica. Il vetrino può essere osservato "a fresco" con **blu di cresile**, ovvero colorato con metodo di **Gram** (Fig. 3.11) o con **arancio di acridina** che permette, allo stesso tempo, anche la eventuale visualizzazione di *T. vaginalis*.

La diagnosi è di norma effettuata mediante l'isolamento in coltura con **terreno di Sabouraud** addizionato di cloramfenicolo e di sostanze che permettono la differenziazione tra le varie specie di Candida a seconda delle colorazioni che assumono le colonie. Lo stesso terreno, addizionato di casitone, può servire per effettuare l'antimicogramma.

#### 3.5.4. Terapia

In caso di forme acute si ritiene valida, in prima istanza, la scelta del trattamento locale con l'impiego di composti **imidazolici topici**, clotrimazolo, miconazolo, tioconazolo, econazolo, etc (CDC, 1993). Solo in casi particolari può essere necessario ricorrere a trattamenti per via generale, ad esempio in caso di ipersensibilità agli imidazolici o di coesistenza di gravi forme erpetiche. La terapia orale risulta peraltro generalmente più gradita dalle donne, che talora rifiutano il trattamento locale. E' comunque e necessario il ricorso alla terapia per via generale nelle forme ripetutamente recidivanti, una volta individuati ed eliminati tutti i fattori predisponenti (Higgins e Woolley, 1993). I farmaci di scelta sono: **fluconazolo**: 150 mg in single dose, ovvero, nei casi ulteriormente recidivanti, 150 mg una volta la settimana per 4 settimane oppure **itraconazolo** secondo posologie non ancora standardizzate: 200 mg/die per 2 giorni consecutivi, oppure 200 mg/die per 3 giorni consecutivi, oppure 200 mg x 2/die per un giorno.



Figura 3.1. Uretrite purulenta da Chlamydia Trachomatis.



Figura 3.2. Endocervicite purulenta da Chlamydia trachomatis. Reperto colposco - pico.

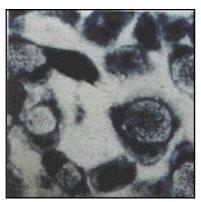


Figura 3.3. Microcolonie intracitopla - smatiche di Chlamydia trachomatis su monostrato di cellule McCoy, evidenziate mediante colorazione di Giemsa (100x).

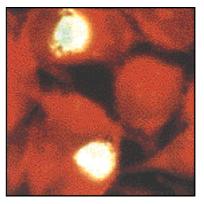


Figura 3.4. Microcolonie intracitopla smatiche di Chlamydia trachomatis su monostrato di cellule McCoy, evidenziate mediante IFA (100x).



Figura 3.5. Colonie di Ureaplasma urealyticum in coltura (osservazione diretta, 400x) (cortesia di C. Farina, Servizio di Microbiologia, Ospedali Riuniti di Bergamo).



Figura 3.6. Vaginosi batterica. Si nota la presenza di essudato bianco-grigiastro, omogeneo, fluente dalle pareti vaginali alla forchetta.

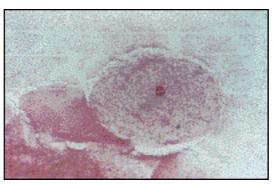


Figura 3.7. Infezione da Gardnerella vaginalis. Esfoliato vaginale (colorazione secondo Gram; osservazione microscopica, 1000x). Si nota la presenza di piccoli cocco-bacilli Gram-negativi disposti a "manicotto" intorno ad una cellula superficiale (cortesia di C. Farina, Servizio di Microbiologia, Ospedali Riuniti di Bergamo).

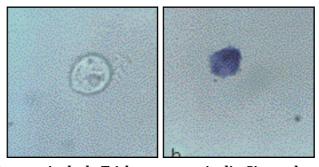


Figura 3.8. Infezione vaginale da Trichomonas vaginalis. Si nota la presenza di protozoi flagellati: a. Osservazione microscopica "a fresco", 1000x; b. Colorazione secondo May Grunwald-Giemsa, 1000x (cortesia di C. Farina, Servizio di Microbiologia, Ospedali Riuniti di Bergamo).

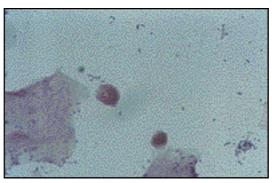


Figura 3.9. Infezione vaginale da Trichomonas vaginalis. Esfoliato vaginale (colorazione secondo Gram; osservazione microscopica, 1000x). Si nota la presenza di due protozoi flagellati (cortesia di C. Farina, Servizio di Microbiologia, Ospedali Riuniti di Bergamo).



Figura 3.10. Vaginite da Candida. Si nota il caratteristico essudato biancastro, con aspetto "a grani di ricotta", a placche discrete.

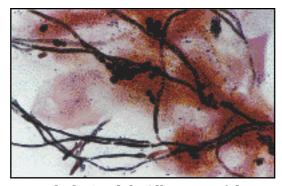


Figura 3.11. Infezione vaginale da Candida Albicans. Esfoliato cervicale (colorazione secondo Gram; osservazione microscopica, 1000x). Si nota la presenza di talli fungini, con tipica morfologia a "canna di bambù" e di blastoconidi gemmanti, frammisti a cellule superficiali ed a batteri (cortesia di C. Farina, Servizio di Microbiologia, Ospedali Riuniti di Bergamo).

# **Bibliografia**

# Capitolo I

- Anderson J.E., Dahlberg L.L.: High-risk sexual behavior in the general population. Results from a national survey, 1988-90. Sex Transm. Dis., 19: 320-325, 1992.
- Aral S.O., Holmes K.K.: Epidemiology of sexual behavior and sexually transmitted diseases. In: Sexually Transmitted Diseases. Holmes K.K. Ed.; pp. 19-36; New York, 1990.
- Bell A.P., Weinberg M.S.: A study of diversity among men and women. In: Homosexualities. Simon and Schuster Eds.: New York. 1978.
- CDC: Uptake: barrier protection against HIV infection and other sexually transmitted diseases. MMWR, 42: 584-597, 1992.
- Estebanez P. e al.: HIV and female sex workers. WHO Bull., 71: 397-412, 1993.
- Forsyth J.R.L. e al.: Resurgent gonorrhoea in homosexual men. Lancet, 336: 878, 1990.
- Greenberg J. e al.: Age of first coitus. A marker for risk sexual behavior in women. Sex Transm. Dis., 19: 331-334, 1992.
- Hansfield H.H., Schwebke J.: Trend in sexually transmitted diseases in homosexually active men in King County, Washington, 1980-1990. Sex Transm. Dis., 17: 211-215, 1990.
- Hart G.: Risk profiles and epidemiologic interrelationships of sexually transmitted diseases. Sex Transm. Dis., 20: 126-136, 1993.
- Hook E.W. III: Behavioral relapse among homosexually active men; implication for STD control. Sex Transm. Dis., 17: 161162, 1990.
- Kinsey A.L. e al.: Sexual behavior in the human male. Saunders Ed; Philadelphia, 1948.

- Joffe G.P. e al.: Multiple partners and partner choice as risk factors for sexually transmitted disease among female college students. Sex Transm. Dis., 19: 272-278, 1992.
- Larson A.: Social context of human immunodeficiency virus transmission in Africa: historical and cultural bases of East and Central African sexual relations. Rev. Infect. Dis., 11: 716-731, 1989.
- Ostrow D.G.: Homosexual behavior and sexually transmitted diseases. In: Sexually Transmitted Diseases. Holmes K.K. Ed.; pp. 61-69; New York, 1990.
- Parazzini F. e al.: Determinants of sexual habits in Italian females. Genitourin. Med., 68: 394-398, 1992.
- Plummer F.A., Ngugi E.N.: Prostitutes and their clients in the epidemiology of sexually transmitted diseases. In: Sexually Transmitted Diseases. Holmes K.K. Ed.; pp. 71-76; New York, 1990.
- Schachter J., Chow J.M.: Vaginal douching as it relates to reproductive health complications. Current Opin. Inf. Dis., 6: 27-30, 1993.
- Schwartz P., Rogers Gillmore M.: Sociological perspectives of human sexuality. In: Sexually Transmitted Diseases. Holmes K.K. Ed.; pp. 45-53; New York, 1990.
- Van den Hoek J.R. e al.: Increased and unsafe homosexual behavior. Lancet, 336: 179-180, 1990.
- Waugh M.A.: History of clinical developments in sexually transmitted diseases. In: Sexually Transmitted Diseases. Holmes K.K. Ed.; pp. 3-16; New York, 1990.
- Waugh M.A.: Resurgent gonorrhoea in homosexual men. Lancet, 337: 375, 1991.
- Weller S.C.: A meta-analysis of condom effectiveness in reducing sexually transmitted HIV. Soc. Sci. Med., 3: 1635-1644, 1993.

# Capitolo II

- Aral S.O., Holmes K.K.: Epidemiology of sexual behavior and sexually transmitted diseases. In: Sexually Transmitted Diseases. Holmes K.K. Ed.; pp. 19-36; New York, 1990.
- Brunham R.C.: The concept of core and its relevance to the epidemiology and control of sexually transmitted diseases. Sex Transm. Dis., 18: 67-68, 1991.
- CDC: Syphilis and congenital syphilis. United States. MMWR, 37: 486-489, 1988.
- De Schryver A., Meheus A.: Epidemiology of sexually transmitted diseases: the global picture. WHO Bull., 68: 639-654, 1990.
- Herrmann B.F. e al.: A retrospective study of effort to diagnose infections by *Chlamydia trachomatis* in a Swedish country. Sex Transm. Dis., 18: 233-237, 1991.
- Laga M. e al.: The interrelationships of sexually transmitted diseases and HIV infection: implications for the control of both epidemics in Africa. A.I.D.S., 5 (suppl.): S55-S63, 1994.
- Quinn T.C., Cates C.: Epidemiology of sexually transmitted diseases in the 1990s. In Sexually Transmitted Diseases. Quinn T.C. Ed.; pp. 1-37; New York, 1992.
- Riley V.C.: Resurgent gonorrhoea in homosexual men. Lancet, 337: 183, 1991.
- Westrom L., Mardh P.A.: Acute pelvic inflammatory disease. In: Sexually Transmitted Diseases. Holmes K.K. Ed.; pp. 593-614; New York, 1990.
- Zenilman J.M.: Epidemiology and control of sexually transmitted diseases. Current Opin. Inf. Dis., 5: 36-43, 1992.

# Capitolo III

- Amsel R. e al: Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiological associations. Am. J. Med., 74: 14-21, 1983.
- Augenbraun M.H., McCormack W.M.: Current treatment options for Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis anogenital infections. Current Opin. Infect. Dis., 6: 5-8, 1993.
- Beard R.W. e al.: A longitudinal study of pelvic inflammatory disease. Br. J. Obstet. Gyn., 99: 994-999, 1992.
- Bebear C.: Les infections à mycoplasmes genitaux. Rev. Eur. Dermatol. MST, 2: 7-14, 1990.
- Berman S.M. e al.: Low birth weigth, prematurity and postpartum endometritis associated with prenatal cervical *Mycoplasma hominis* and *Chlamydia trachomatis*. JAMA, 257: 1198, 1987.
- Bohbot J.M., Catalan F.: Infection à *Trichomonas vaginalis*. In: Maladies sexuellement transmissibles. Siboulet A., Coulaud J.P. Eds; pp. 159-168; Paris, 1991.
- Bohbot J.M., Catalan F.: Candidoses uretro-genitales. In: Maladies sexuellement transmissibles. Siboulet A., Coulaud J.P. Eds; pp. 169-178; Paris, 1991.
- Cates W.: Sexually transmitted organism and infertility: the proof of the pudding. Sex Transm. Dis., 11: 113, 1984.
- CDC: Chlamydia trachomatis infections: policy guidelines for prevention and control. MMWR, 34 (suppl. 3S), 53S, 1985.
- CDC: 1993 Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines. MMWR, 42, 1993.
- Claas H.C.J. e al.: Diagnostic value of the polymerase chain reaction for Chlamydia detection as determined in a follow-up study. J. Clin. Microbiol., 29: 42-45, 1991.
- Cortesse A. e al.: Anomalies de la mobilité des spermatozoïdes aprés infection du sperme in vitro. Rôle d'Ureaplasma urealyticum. La Presse Méd., 28: 1375-1376, 1987.

- Crawshaw S.C. e al.: Evaluation of the significance of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in female genital tract: a retrospective case note study. Int. J. STD & AIDS, 3: 191-194, 1990.
- De Schryver A., Meheus A.: Epidemiology of sexually transmitted diseases: the global picture. WHO Bull., 68: 639654, 1990.
- Dienes L., Edsall G.: Observations on the L-organism of Klineberger. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 36: 740-745, 1937.
- Faro S. e al.: Effectiveness of ofloxacin in the treatment of *Chlamydia* trachomatis and *Neisseria gonorrhoeae* cervical infection. Am. J. Obstet. Gynecol., 164: 1380-1383, 1991.
- Genc M. e al.: Detection of *Chlamydia trachomatis* antigens in first-void urine to identify asymptomatic male carrier. APMIS, 100: 645-649, 1992.
- Hallen A. e al.: Bacterial vaginosis in women attending STD clinic: diagnostic criteria and prevalence of *Mobiluncus spp.* Genitourin. Med., 63: 386-389, 1987.
- Herrmann B.F. e al.: A retrospective study of effort to diagnose infections by *Chlamydia trachomatis* in a swedish county. Sex Transm. Dis., 18: 233-237, 1991.
- Higgins S.P., Wooley P.D.: Pharmacological treatment of acute vulvovaginal candidiasis. Int. J. STD & AIDS, 4: 261-265, 1993.
- Hill L.V.H.: Anaerobes and *Gardnerella vaginalis* in nonspecific vaginitis. Genitourin. Med., 61: 114-119, 1985.
- Horner P.J. e al.: Association of *Mycoplasma genitalium* with acute non-go-nococcal urethritis. Lancet, 342: 582-585, 1993.
- Hooton T.M. e al.: Ciprofloxacin compared with doxycycline for non-gonococcal urethritis: ineffectiveness against *Chlamydia trachomatis* due to relapsing infections. JAMA, 264: 14181421, 1990.
- Iwasaka T. e al.: Hormonal status and mycoplasma colonization in the female genital tract. Obstet. Gyn., 2: 263-266, 1986.
- Iwen P.C. e al.: Comparison of the Gen-Probe PACE 2 system, direct fluo-

- rescent-antibody, and cell culture for detecting *Chlamydia trachomatis* in cervical specimens. Am. J. Clin. Pathol., 95: 578-582, 1991.
- Jensen J.S. e al.: Mycoplasma genitalium: a cause of male urethritis? Genitourin. Med., 69: 265-69, 1993.
- Katz B.P. e al.: A randomized trial to compare 7 and 21-day tetracycline regimens in the prevention of recurrence of infection with *Chlamydia trachomatis*. Sex Transm. Dis., 18: 36-40, 1991.
- Kousa M. e al.: Frequent association of chlamydial infections with Reiter's syndrome. Sex Transm. Dis., 5: 57-61, 1978.
- Lamont R.F. e al.: The role of Mycoplasmas, ureaplasmas and chlamydiae in the genital tract of women presenting in spontaneous early preterm labour. J. Med. Microbiol., 24: 253-57, 1984.
- Lee H.H. e al.: Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* genitourinary infection in women by ligase chain reaction assay of urine. Lancet, 345: 213-216, 1995.
- Leventis S.: La vaginose bacterienne. In: Maladies sexuellement transmissibles. Siboulet A., Coulaud J.P. Eds; pp. 191-194; Paris, 1991.
- Lo S.C. e al.: Enhancement of HIV-1 cytocital effects in CD4+ lymphocytes by the AIDS-associated mycoplasma. Science, 251: 1074-1076, 1991.
- Lo S.C. e al.: Virus-like infectious agent (VLIA) is a novel pathogenic mycoplasma: *Mycoplasma incognitus*. Am. J. Trop. Med. Hyg., 41: 586-600, 1989.
- Lossick J.C.: Treatment of sexually transmitted vaginosis/vaginitis. Rev. Infect. Dis., 12 (suppl. 6): S665-S681, 1990.
- Martin D.H. e al.: A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of Chlamydial urethritis and cervicitis. New Engl. J. Med., 327: 921-925, 1992.
- Mogabgab W.J. e al.: Randomized comparison of ofloxacin and doxycyclin for Chlamydia and Ureaplasma urethritis and cervicitis. Chemoter., 36: 70-76, 1990.
- Moller B.R. e al.: Chlamydia, Mycoplasmas, Ureaplasmas and the yeast in the lower genital tract of females. Comparison between a group at-

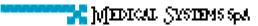
- tending a Venereal Disease clinic and a control group. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 64: 145, 1985.
- Montagnier L. e al.: Inhibition de l'infectiosité de souches prototypes du VIH par des anticorps dirigés contre une séquence peptidique de mycoplasme. C.R. Acad. Sci. (Paris), 311: 425430, 1990.
- Naessens A. e al.: Epidemiology and pathogenesis of *Ureaplasma urealyticum* in spontaneous abortion and early preterm labour. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 66: 513-516, 1987.
- Nakata K. e al.: In vitro and in vivo activities of sparfloxacin, other quinolones, and tetracycline against *Chlamydia trachomatis*. Antimicrob. Agents Chemother., 36: 188-190, 1992.
- Nayagam A.T. e al.: Comparison of ofloxacin and metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis. Int. J. STD & AIDS, 3: 204-207, 1992.
- Oriel J.D.: Use of quinolones in chlamydial infections. Rev. Infect. Dis., 11 (suppl 5): S1273-S1276, 1990.
- Ridgway G.L., Taylor-Robinson D.: Current problems in microbiology. 1. Chlamydial infection: which laboratory test? J. Clin. Pathol., 44: 1-5, 1991.
- Segonds C. e al.: Mycoplasmes et grossesse. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod., 21: 385-92, 1992.
- Sellors J.W. e al.: Comparison of cervical, urethral, and urine specimens for the detection of *Chlamydia trachomatis* in women. J. Infect. Dis., 164: 205-208, 1991.
- Spiegel C.A. e al.: Anaerobic bacteria in nonspecific vaginitis. New Engl. J. Med., 303: 601-607, 1980.
- Steingrimsson O. e al.: Azithromycin in the treatment of sexually transmitted diseases. J. Antimicrob. Chemoter., 25 (suppl A): 109-114, 1990.
- Taylor-Robinson D. e al.: Urogenital mycoplasma infections in man: a review with observations on a recently discovered mycoplasma. Isr. J. Med. Sci., 17: 524-530, 1981.
- Taylor-Robinson D., McCormack W.M.: The genital mycoplasmas. New Engl. J. Med., 18: 1003-1010, 1980.

- Taylor-Robinson D., McCormack W.M.: The genital mycoplasmas. New Engl. J. Med., 19: 1063-1067, 1980.
- Thomason J.L. e al.: Vaginitis in reproductive age women. Curr. Opin. Obstet. Gynecol., 1: 35-41, 1989.
- Warnock D.W.: Epidemiological investigation of patients with vulvovaginal candidiasis: application of a resistogram method for strain differentiation of *Candida albicans*. Brit. J. Vener. Dis., 55: 35, 1979.
- West R.R. e al.: Prevalence of *Gardnerella vaginalis*: an estimate. Brit. Med. J., 296: 1163-1164, 1988.
- Westrom L.: Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. Am. J. Obstet. Gynecol., 122: 707-713, 1975.
- Whatley J.D. e al.: Azithromycin vs doxicycline in the treatment of non-go-nococcal urethritis. Int. J. STD & AIDS, 2: 248-251, 1991.
- WHO: Expert Committee on Venereal Diseases and Treponematosis: sixth report. Technical Report Series, N. 736, 1986.
- WHO: Surveillance of sexually transmitted diseases, 1989. WER, 41, 12 October.

# **Indice**

Editoriale	pag.	3
Prefazione	. »	5
Elenco abbreviazioni e sigle	. »	6
Capitolo I - Introduzione	. »	7
1.1. Definizione, cenni storici, spettro eziologico	. »	7
1.2. La classificazione sindromica		10
1.3. Aspetti socio-culturali	. »	12
1.4. Fattori di rischio per MST	. »	14
Capitolo II - Cenni epidemiologici	. »	18
2.1. Fattori di diffusione delle MST nel mondo		18
2.2. Dati epidemiologici nei PI	. »	20
Capitolo III - Sindromi essudative		25
3.1. Infezioni genitali da Chlamydia trachomatis		25
3.1.1. Etiopatogenesi	. »	25
3.1.2. Quadri clinici	. »	26
3.1.3. Diagnosi		28
3.1.4. Terapia	. »	29
3.2. Infezioni genitali da Micoplasmi	. »	30
3.2.1. Etiopatogenesi	. »	30
3.2.2. Quadri clinici	. »	32
3.2.3. Diagnosi	. »	33
3.2.4. Terapia	. »	34
3.3. Infezioni vaginali	. »	35
3.3. Vaginosi batteriche	. »	35
3.3.1. Etiopatogenesi	. »	35
3.3.2. Quadri clinici	. »	36
3.3.3. Diagnosi		36
3.3.4. Terapia	. »	37
3.4. Infezione da Trichonomas vaginalis	. »	37
3.4.1. Etiopatogenesi		37
3.4.2. Quadri clinici	. »	38
3.4.3. Diagnosi	. »	38
3.4.4. Terapia		39
3.5. Candidosi vulvo-vaginale	. »	39
3.5.1. Etiopatogenesi		39
3.5.2. Quadri clinici	. »	41
3.5.3. Diagnosi		42
3.5.4. Terapia		42
Bibliografia	. »	46
Indice	. »	<b>54</b>

# Caleidoscopio

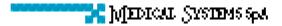


Italiano

- 1. Rassu S.: Principi generali di endocrinologia. Gennaio '83
- 2. Rassu S.: L'ipotalamo endocrino. Giugno '83
- 3. Rassu S.: L'ipofisi. Dicembre '83
- 4. Alagna., Masala A.: La prolattina. Aprile '84
- 5. Rassu S.: Il pancreas endocrino. Giugno '84
- 6. Fiorini I., Nardini A.: Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza). Luglio '84.
- 7. Rassu S.: L'obesita'. Settembre '84
- 8. Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.: Aspetti morfofunzionali dell'ovaio. Novembre '84.
- 9. Kubasik N.P.: Il dosaggio radioimmunologico (1). Dicembre '84.
- 10. Kubasik N.P.: Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima. Gennaio'85.
- 11. Kubasik N.P.: Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda. Febbraio '85.
- 12. Kubasik N.P.: Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima. Aprile '85.
- 13. Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.: Il TSH. Giugno '85.
- 14. Facchinetti F. e Petraglia F.: La b-endorfina plasmatica e liquorale. Agosto '85.
- 15. Baccini C.: Le droghe d'abuso (1). Ottobre '85.
- 16. Kubasik N.P.: Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda. Dicembre '85.
- 17. Nuti R.: Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale. Febbraio '86
- 18. Cavallaro E.: Ipnosi: una introduzione psicofisiologica. Marzo '86.
- 19. Fanetti G.: AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti. Maggio '86.
- 20. Fiorini I., Nardini A.: Toxoplasmosi, immunologia e clinica. Luglio '86.
- 21. Limone P.: Il feocromocitoma. Settembre '86.
- 22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici. Novembre '86.
- 23. Bolcato A.: Allergia. Gennaio '87.
- 24. Kubasik N.P.: Il dosaggio enzimoimmunologico ed fluoroimmunologico. Febbraio '87.
- 25. Carani C.: Patologie sessuali endocrino-metaboliche. Marzo '87.
- 26. Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: Le banche dati in medicina. Maggio '87.
- 27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: L'amenorrea. Giugno '87.
- 28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: Il paziente terminale. Luglio '87.
- 29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: Patologie prostatiche. Settembre '87.
- 30. Cingolani M.: Manuale di ematologia e citologia ematologica. Novembre '87.
- 31. Kubasik N.P.: Ibridomi ed anticorpi monoclonali. Gennaio '88.
- 32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: Diagnostica del carcinoma mammario. Febbraio '88.
- 33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: Neuroendocrinologia dello stress. Marzo '88.
- 34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: La fecondazione in vitro. Maggio '88.
- 35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: Il gozzo nodulare. Giugno '88.
- 36. Baccini C.: Le droghe d'abuso (2). Luglio '88.

- 37. Piantino P., Pecchio F.: Markers tumorali in gastroenterologia. Novembre '88.
- 38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: Le leucemie acute infantili. Gennaio '89.
- 39. Sommariva D., Branchi A.: Le dislipidemie. Febbraio '89.
- 40. Butturini U., Butturini A.: Aspetti medici delle radiazioni. Marzo '89.
- 41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: Diagnostica delle neoplasie colo-rettali. Aprile '89.
- 42. Palleschi G.: Biosensori in Medicina. Maggio '89.
- 43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: HTLV-I. Giugno '89.
- 44. Fanetti G.: Emostasi: fisiopatologia e diagnostica. Luglio '89.
- 45. Contu L., Arras M.: Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie. Settembre '89.
- 46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: Immunologia dell'occhio. Ottobre '89.
- 47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: Infezioni opportunistiche in corso di AIDS. Gennaio '90.
- 48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: La coriogonadotropina umana. Febbraio '90.
- 49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: L'immunologia del diabete mellito. Marzo '90.
- 50. Cappi F.: La trasfusione di sangue: terapia a rischio. Aprile '90.
- 51. Tortoli E., Simonetti M.T.: I micobatteri. Maggio '90.
- 52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: Anticorpi antinucleo. Giugno '90.
- 53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: Le macchine in terapia intensiva. Luglio '90.
- 54. Goracci E., Goracci G.: Gli allergo-acari. Agosto '90.
- 55. Rizzetto M.: L'epatite non A non B (tipo C). Settembre '90.
- 56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: Infezione da HIV-1:patogenesi ed allestimento di modelli animali. Ottobre '90.
- 57. La Vecchia C. Epidemiologia e prevenzione del cancro (I). Gennaio '91.
- 58. La Vecchia C. Epidemiologia e prevenzione del cancro (II). Febbraio '91.
- 59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti. Marzo '91.
- 60. Bedarida G., Lizioli A.: La neopterina nella pratica clinica. Aprile '91.
- 61. Romano L.: Valutazione dei kit immunochimici. Maggio '91.
- 62. Dondero F. e Lenzi A.: L'infertilità immunologica. Giugno '91.
- 63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: Gli Oncogèni. Luglio '91.
- 64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: Infezionemalattia da HIV in Africa. Agosto '91.
- 65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni. Settembre '91.
- 66. Gentilomi G.A.: Sonde genetiche in microbiologia. Ottobre '91.
- 67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: Le sonde di DNA e la virulenza batterica. Gennaio '92.
- 68. Zilli A., Biondi T.: Il piede diabetico. Febbraio '92.
- 69. Rizzetto M.: L'epatite Delta. Marzo '92.
- 70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: Gli screening neonatali. Aprile '92.
- 71. Tavani A., La Vecchia C.: Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari. Luglio '92.
- 72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: L'ormone della crescita. Agosto '92.
- 73. Contu L.., Arras M.: Molecole di membrana e funzione immunologica (I). Settembre '92.
- 74. Ferrara S.: Manuale di laboratorio I. Ottobre '92.
- 75. Gori S.: Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti. Novembre '92.
- 76. Ferrara S.: Manuale di laboratorio II. Gennaio '93.
- 77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: Ipertensione Arteriosa. Febbraio '93.

- 78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: I linfomi non Hodgkin. Marzo '93.
- 79. Arras M., Contu L.: Molecole di membrana e funzione immunologica (II). Aprile '93.
- 80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: Terapia antiretrovirale. Maggio '93.
- 81. Rizzetto M.: L'epatite C. Settembre '93.
- 82. Andreoni S.: Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti. Ottobre '93.
- 83. Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow. Novembre '93.
- 84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: Chemiluminescenza. Dicembre '93.
- 85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: Applicazioni degli esami immunologici. Gennaio 94.
- 86. Arras M., Contu L.: Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I Infociti B. Febbraio '94.
- 87. Rossetti R.: Gli streptoccocchi beta emolitici di gruppo B (SGB). Marzo '94.
- 88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: Marcatori biochimici del rimodellamento osseo. Aprile '94.
- 89. Fanetti G.: Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare. Settembre '94.
- 90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario. Ottobre '94.
- 91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: Helicobacter pylori. Novembre '94.
- 92. Parazzini F.: L'epidemiologia della patologia ostetrica. Febbraio '95.
- 93. Proietti A., Lanzafame P.: Il virus di Epstein-Barr. Marzo '95.
- 94. Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P, Romano L.: *Immunoflogosi nell'asma bronchiale*. Maggio '95.
- 95. Manduchi I.: Steroidi. Giugno '95.
- 96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: Sindromi tossiche sostenute da principi di origine vegetale. Luglio '95.
- 97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani. Ottobre '95.
- 98. La Vecchia C., D'avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica. Dicembre '95.
- 99. Zilli A., Biondi T., Conte M.: Diabete mellito e disfunzioni conoscitive. Gennaio '96.
- 100. Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.: Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma. Marzo '96.
- 101. Cogato I. Montanari E.: La Sclerosi Multipla. Aprile '96.
- 102. Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteellli A., Tebaldi A.: *Malattie a trasmissione sessuale*. Maggio '96.



# Caleidoscopio

Rivista mensile di Medicina anno 14. numero 102

KNIGHT-RIDDER INFORMATION

**Direttore Responsabile** 

Sergio Rassu Via Pietro Nenni, 6 07100 Sassari Tel.-Fax 079 270464 Tel. mobile 0360 509973 E-mail: rassu@mbox.vol.it

**Responsabile Commerciale** Alessandra Pater **EDITORE** 

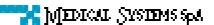


Consulenti di Redazione

Giancarlo Mazzocchi ed Angelo Maggio

Segretaria di Direzione Giovanna Nieddu

Servizio Abbonamenti Fina Grandeppieno Flavio Damarciasi



Via Rio Torbido, 40 16165 Genova (Italy) Tel. (010) 83401 Numero Verde 167 801005 (senza prefisso); Telex 270310 Ideal I. Telefax (010) 803498- 809070.

La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio Español, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Caleidoscopio literario, Pandora, The Medical Systems Voice, Journal of Preventive Medicine and Hygiene.

### Stampa

ALGRAPHY S.n.c. Passo Ponte Carrega, 62 R. - GENOVA tel. 010/8366272 - Fax 010/8358069

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/84 Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa nº 2661 del 2 Settembre 1989

> Finito di stampare: Maggio 1996 Sped. in Abb. Post. 50%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da: "L'ECO DELLA STAMPA" Via Compagnoni, 28 - Milano

SAGGIO FUORI COMMERCIO ESENTE IVA E BOLLA DI ACCOMPAGNAMENTO (Art. 4 - 3/8/6 DPR 627/78