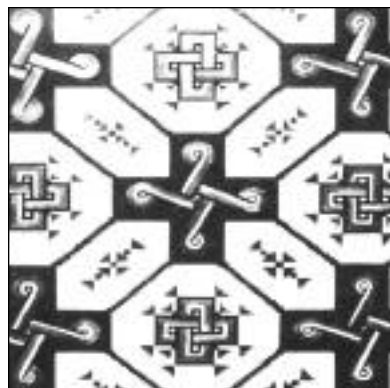


ISSN 0394 3291

Caleidoscopio

Italiana



Giampiero Carosi

in collaborazione con

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



Malattie a trasmissione sessuale (2)

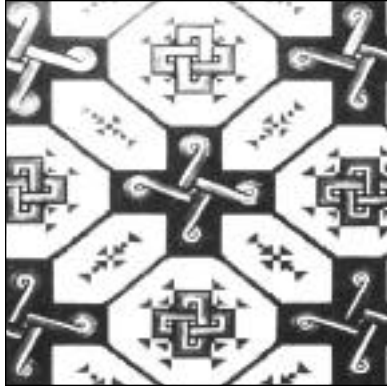


Direttore Responsabile
Sergio Rassu

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1997

Caleidoscopio

Italiana



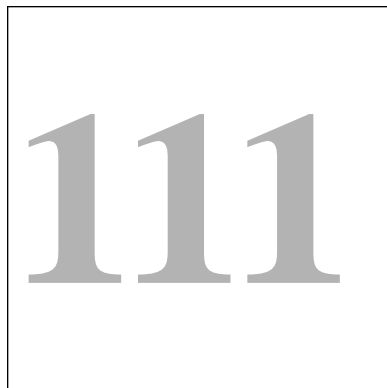
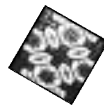
Giampiero Carosi

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 (2)



**Direttore Responsabile
Sergio Rassu**

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1997

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 spediti 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

Caleidoscopio

Italiano

Editoriale

Questo secondo volume completa il quadro delle malattie a trasmissione sessuale iniziato con lo studio delle infezioni da *Chlamydia trachomatis*, da *Mycoplasma*, da *Trichomonas* e candidosi per arrivare alle altre infezioni vaginali (vedi *Caleidoscopio* n. 102).

La prima malattia illustrata in questa monografia è la sifilide, che deve verosimilmente il suo nome al greco *syn* e *philein* (amare insieme) anche se alcuni ritengono che derivi piuttosto dalla parola *siphlos* (mutilato).

L'incidenza di questa patologia è andata progressivamente aumentando a partire dalla metà degli anni 80 anche per l'associazione che si ha con l'infezione da *HIV* tanto che tutti i pazienti affetti da sifilide dovrebbero essere sottoposti ad indagini volte ad evidenziare la presenza di altri agenti causa di MST e soprattutto da *HIV*. Inoltre, mentre si è registrata una riduzione dell'incidenza tra gli omosessuali, viceversa si è verificato un incremento negli eterosessuali. Tutto ciò rende questa malattia quanto mai attuale.

I virus *Herpes simplex*, che vengono illustrati in successione, fanno parte degli *Herpes virus*. Questi comprendono anche il virus della varicella-zoster, il citomegalovirus, il virus di Epstein-Barr e l'*Herpes virus umano 6*.

L'infezione da *HSV-1* è molto diffusa ed oltre l'80% della popolazione in età adulta ha contratto l'infezione anche se poi i soggetti che hanno delle manifestazioni cliniche sono molto meno. La caratteristica delle infezioni genitali da virus *herpes simplex* è la loro ricorrenza anche se con il tempo la frequenza e l'intensità della sintomatologia tende a diminuire.

Anche le infezioni genitali da papillomavirus stanno assumendo un ruolo sempre più rilevante e sono in costante crescita negli ultimi venti anni. Infatti, nella donna sono causa di frequenti alterazioni delle cellule epiteliali analizzate sullo striscio vaginale e si collocano comunque tra le prime cause di infezioni a trasmissione sessuale.

Il volume viene chiuso dai capitoli dedicati alle sindromi sistemiche che hanno un grande rilievo epidemiologico (infezioni da *HBV*, *HCV* ed *HIV*) ma soprattutto con la parte dedicata alla prevenzione delle MST.

Noi riteniamo che questa sia in realtà l'elemento chiave che dovrebbe trovarci tutti

impegnati a sviluppare tutti i mezzi che ci permettano di agire modificando l'approccio, molto spesso sbilanciato della medicina, che tende a preoccuparsi degli aspetti curativi e, relativamente, molto poco della prevenzione.

Su questo aspetto in particolare, ed anche partendo da questi due numeri del Caleidoscopio, contiamo di promuovere delle iniziative che permettano di intervenire alle radici partendo proprio dalle scuole. In questo ci sentiamo impegnati e disponibili a promuovere degli incontri che permettano di diffondere la cultura di questo delicatissimo settore della medicina.

Il Prof. Carosi, con tutta la Sua Scuola, che abbiamo apprezzato e di cui abbiamo già tracciato il profilo di una intensa attività professionale che scientificamente ha ottenuto la stima nazionale ed internazionale della comunità scientifica, è pronto anche Lui a mettere a disposizione la propria competenza affinché venga privilegiato l'approccio più corretto anche a queste patologie così diffuse.

Nel precedente volume abbiamo già sottolineato il rilievo epidemiologico che hanno queste malattie nel mondo e l'importanza che l'OMS dà a queste patologie che, come sottolinea bene il Prof. Carosi, costituiscono una nuova disciplina "trasversale" che acquisterà sempre un maggior rilievo. Vogliamo in questa presentazione sottolineare anche gli aspetti economici.

Tra tutti i tests sierologici effettuati per numerosi tipi di malattie infettive: infezione da HIV, epatite, rosolia, mononucleosi, herpes, sifilide, morbillo, malattia di Lyme ed altre, i tests più frequentemente impiegati sono proprio quelli per l'HIV e l'epatite. Le vendite in tutto il mondo dei tests sierologici per le malattie infettive (eseguiti al di fuori dei Centri Trasfusionali) avevano raggiunto i 450 milioni di USD nel 1990 ed i tests sierologici per epatite e HIV rendevano conto per circa i due terzi di tutte queste vendite. Calcolando una crescita di questo mercato del 15% annuo si dovrebbe aver raggiunto, nel 1996 appena chiuso, una dimensione del mercato di circa 1.15 miliardi di USD. Le ragioni di ciò sono nella crescita dei tests per l'epatite B per lo screening delle gravide, la sempre maggior diffusione dei programmi di screening per l'HIV con la disponibilità di nuove opzioni terapeutiche e la diffusione dell'infezione nella popolazione eterosessuale, la diffusione dei dosaggi per la diagnosi di infezione da epatite C ed il monitoraggio della terapia oltre alla conversione di numerosi tests da manuali ad automatizzati.

A ciò va aggiunto il rilievo sempre crescente di altre metodologie come le sonde del DNA per le malattie infettive e questo è solo un piccolo aspetto del problema economico se si tiene presente che nel 1993 il mercato diagnostico ha rappresentato solamente l'11% del mercato globale per le malattie infettive, includendo in questa anche quello terapeutico che, da solo ha costituito il rimanente 89%. Ritengo che anche queste considerazioni potranno rendere la lettura di questa brillante monografia ancora più interessante.

Sergio Rassu

Elenco abbreviazioni e sigle

AIDS: Acquired Immuno Deficiency Syndrome

CDC: Centers for Diseases Control, Atlanta, USA

CIN: Cervical Intraepithelial Neoplasia

e.v.: endo vena

HBV: Hepatitis B Virus

HCV: Hepatitis C Virus

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HPV: Human Papilloma Virus

HSV: Herpes Simplex Virus

i.m.: intra muscolo

MST: Malattie Sessualmente Trasmissibili

PCR: Polymerase Chain Reaction

SNC: Sistema Nervoso Centrale

VaIN: Vaginal Intraepithelial Neoplasia

VIN: Vulvar Intraepithelial Neoplasia

WHO: World Health Organization

Capitolo I - Sindromi ulcerative

1.1. Sifilide

1.1.1. Etiopatogenesi

L'agente eziologico della sifilide, *Treponema pallidum* varietà S, è un microrganismo mobile, spiraliforme, appartenente all'ordine *Spirochetales*, comprendente varie specie patogene per l'uomo. *T. pallidum* è indifferenziabile, con le comuni metodiche batteriologiche e immunologiche, da *T. carateum* e da *T. pallidum* sottospecie *pertenue*, agenti eziologici della Pinta o della Framboesia. Recenti studi eseguiti con la tecnica dell'ibridazione del DNA hanno confermato la grande omologia di sequenza esistente tra i DNA dei vari treponemi, indice di uno stretto grado di parentela esistente tra varie sottospecie.

T. pallidum ha lunghezza variabile fra i 6 ed i 15 μm ed una larghezza di soli 0.15 μm , inferiore quindi al potere di risoluzione del microscopio ottico. Tuttavia, all'osservazione microscopica in campo oscuro, si potrà osservare il microrganismo nel preparato, rilevandone il caratteristico movimento rotatorio spiraliforme.

Come i microrganismi dei generi *Borrelia* e *Leptospira*, *T. pallidum* non è coltivabile *in vitro*; il suo metabolismo è tuttora poco noto e non è possibile l'esecuzione di antibiogrammi. *In vivo*, risulta sensibile alle **-lattamine** (la penicillina rappresenta tuttora il farmaco di prima scelta), alle **cicline** ed in parte ai **macrolidi**.

T. pallidum genera *in vitro* sostanze chemiotattiche per i polimorfonucleati neutrofilii e presumibilmente la componente C5 della cascata del complemento. Tuttavia il microrganismo resiste all'ingestione da parte dei fagociti, verosimilmente grazie alla struttura dello strato esterno della sua membrana che funge da vera e propria capsula.

Inoltre, benché in *T. pallidum* non siano finora state evidenziate né tossine convenzionali né il lipopolisaccaride A, alcuni studi hanno evidenziato come l'aderenza di questo microrganismo ad un tessuto induca un effetto istolesivo (Aldrete e al., 1980; Fitzgerald, 1982).

L'infezione treponemica si realizza per **via sessuale**, attraverso microlesioni della mucosa genitale, anale ed orale in occasione di traumatismi minori legati all'atto sessuale. La lesione iniziale si manifesta sul sito di penetrazione ed è caratterizzata da un centro mucoide circondato da un infiltrato, prevalentemente costituito da linfociti localizzati in sede perivascolare. Attraverso la via linfatica i treponemi raggiungono i linfonodi regionali, dove verosimilmente si moltiplicano; da qui successivamente i microrganismi si immettono nel torrente circolatorio e vanno a localizzarsi in vari organi.

Malgrado sperimentalmente sia possibile indurre l'infezione anche con un piccolo inoculo di treponemi, gli studi epidemiologici condotti nell'uomo hanno evidenziato valori di contagiosità bassi e variabili. Il rischio di trasmissione in occasione di un rapporto sessuale in cui un *partner* viene a contatto con lesioni di sifilide primaria in fase precoce è stimato pari al 30-35%.

Altra modalità potenziale di trasmissione dell'infezione treponemica è la **via parenterale**, ad esempio tramite scambio di siringhe nel caso di soggetti tossico-dipendenti. La sifilide può trasmettersi altresì per **via transplacentare** sviluppando nel neonato un'infezione congenita.

L'immunobiologia della sifilide nell'uomo è poco conosciuta. Durante lo **stadio primario** (sifiloma + linfadenopatia satellite) vi è una attivazione della risposta immunitaria sia cellulo-mediata (produzione di sostanze chemiotattiche per i neutrofili, comparsa di un infiltrato linfocitario perivascolare) che anticorpale (produzione di anticorpi diretti verso antigeni treponemici come l'FTA-ABS, presente in questa fase nell'80% dei casi o il TPHA; iniziale produzione di immunocomplessi che si estrinsecherà maggiormente nel periodo secondario). La comparsa di queste manifestazioni indica che l'infezione viene controllata dalle difese immunitarie e coincide con un iniziale decremento del numero dei treponemi, anche se questi sono ancora presenti, soprattutto in sede extracellulare.

Lo stadio secondario è legato sia alla diffusione ematogena dei treponemi che coincide con la comparsa di lesioni cutanee (localizzazione prediletta dai microrganismi per la ridotta temperatura) ed alla presenza di una risposta immuno-mediata prevalentemente anticorpale: gli anticorpi prodotti nel corso dell'infezione sifilitica appartengono sia alla classe IgG che IgM e sono diretti contro singole proteine di membrana. Generalmente i titoli anticorpali risultano più elevati nei soggetti HIV-negativi rispetto agli HIV-positivi nella fase precedente la terapia convenzionale (Goeman e al., 1995). Nella fase di sifilide primaria si osserva una diminuzione del numero e del tasso dei linfociti CD4+ mentre nel corso della sifilide secondaria si evidenzia una diminuzione dei linfociti CD8+ (Jensen e From, 1982). Tali meccanismi sarebbero responsabili della variabilità delle manifestazioni cliniche e dell'evoluzione della malattia e quindi della maggiore aggressività dei sintomi clinici nonché delle complicanze e recidive neurologiche che frequentemente si osservano in soggetti presentanti coinfezione con HIV (Hutchinson e al., 1994; Malone e al., 1995).

1.1.2. Quadri clinici

La classificazione clinica distingue differenti stadi evolutivi: sifilide primaria, sifilide secondaria (e recidive fino al quinto anno), sifilide latente asintomatica e sifilide terziaria (cutanea, neurologica, cardiovascolare).

Sifilide primaria. E' caratterizzata dalla comparsa del **sifiloma** nel punto di inoculo e dell'adenopatia satellite. Dopo un periodo di incubazione di 10-

90 giorni, la lesione iniziale si manifesta in forma di una piccola papula rotondeggiante di colorito roseo, lievemente infiltrata, che ingrandisce lentamente, trasformandosi in nodulo, e raggiungendo mediamente le dimensioni di 1 cm. di diametro. Contemporaneamente la superficie si abrade e il nodulo presenta un'area centrale ulcerata (Fig. 1.1); la lesione è tipicamente indolente, tanto da poter passare inavvertita. Alla palpazione si apprezza la caratteristica durezza di tipo pergamenaceo o condroide dei margini (**sifilosclerosi**). Il sifiloma è generalmente unico, multiplo solo in caso di inoculazioni multiple al momento del contagio o di autoinoculazioni nel corso della prima d'infezione (Chapel, 1984). Nel 90% dei casi è localizzato in sede genitale. Nell'uomo le sedi maggiormente interessate sono il solco balano-prepuziale, il frenulo del pene, il meato uretrale ed il glande. Nella donna il sifiloma passa per lo più inosservato salvo quando si localizza a livello dei genitali esterni: grandi e piccole labbra, clitoride, commessura posteriore e forchetta vulvare. La localizzazione ano-rettale è frequente nei maschi omosessuali, quella buccofaringea è estremamente rara.

L'adenopatia satellite compare 4-7 giorni dopo il sifiloma ed è più frequentemente unilaterale. Si apprezzano linfonodi multipli, mobili, indolenti, la cui sede dipende dalla localizzazione del sifiloma.

E' frequente l'associazione fra sifilide primaria ed altre MST; in particolare, nel 2-10% dei casi con l'infezione gonococcica (Ramel e al., 1989) e nell'11% con l'uretrite da *C. trachomatis* (Janier e al., 1990).

Sifilide secondaria. Esprime la fase di disseminazione setticemica del *T. pallidum* e si manifesta circa 6 settimane dopo la comparsa del sifiloma. E' caratterizzata da un'eruzione cutanea polimorfa che può includere le seguenti lesioni:

- la **roseola**, eruzione maculosa del tronco, fugace, spesso indifferenziabile da manifestazioni di tipo allergico;

- i **sifilidi secondari**, eruzioni papulose o papulo-squamose o vegetanti, talvolta pustolose o bollose, evolventi a *poussées*, che possono manifestarsi sia in zone delimitate che in forma generalizzata. Nella regione ano-genitale e nelle pieghe cutanee è possibile l'evoluzione in senso erosivo delle lesioni papulose (Fig. 1.2). Sono state descritte anche forme nodulari, soprattutto durante la fase secondaria precoce. La localizzazione palmo-plantare è del tutto evocatrice;

- le **placche mucose**, localizzate a livello genitale e buccale, che determinano aspetti particolari quali la lingua "a carta geografica" e le placche leucoplasiche vaginali.

L'**alopecia sifilitica** può presentarsi in questa fase in associazione alle lesioni precedenti o come manifestazione isolata.

I segni generali d'accompagnamento sono classici: febbre (38-38.5 °C), cefalea, mialgie, micropoliadenopatie. Sono state descritte **forme neuromeningee**, in cui il *Treponema* è stato riscontrato, nel 45% circa dei casi, nel liquido

cefalo-rachidiano. Risultano in aumento i casi di pachimeningite con vasculite. Clinicamente i segni rivelatori sono essenzialmente le manifestazioni vascolo-cerebrali transitorie. La diagnosi è garantita da un esame del liquido cefalo-rachidiano che evidenzia linfocitosi e positività sierologica dei tests per sifilide (VDRL⁺ nel 20-50%, TPHA⁺ nel 75% dei casi).

Sifilide latente. Una fase latente asintomatica e di lunga durata fa, in genere, seguito alla fase secondaria. La sifilide latente si definisce “precoce” nei casi in cui vi sia documentata una sieroconversione o un incremento di 4 volte dei titoli della VDRL entro 12 mesi da un contatto sessuale con persona affetta da sifilide precoce (confermata o presunta) ovvero una storia di sifilide primaria o secondaria non-trattata (CDC, 1991). In assenza di questi criteri, la sifilide latente è classificata come sifilide latente “tardiva”.

Sifilide terziaria. Il 25% circa delle sifilidi latenti non trattate evolve verso una sifilide terziaria. Fattori favorevoli all'evoluzione al terziarismo sono: alcoolismo, tabagismo, diabete, stress fisici e psichici, traumi. Le lesioni terziarie si verificano solitamente a distanza di 10-15 anni dall'infezione primaria, sono di tipo granulomatoso, scarse di numero, povere di treponemi (Clark e al., 1964). Hanno tendenza distruttiva, evoluzione cronica, si risolvono con esiti cicatriziali e possono interessare tutti gli organi ed apparati, sia pure con livelli di prevalenza nettamente differenziati. La cute è interessata nel 30% dei casi, l'apparato cardiocircolatorio nel 30%, il sistema nervoso nel 20%, le mucose nel 15%, altri organi ed apparati nel restante 5% dei casi. **Le lesioni cutaneo-mucose** possono essere eccezionalmente precedute dalla cosiddetta “roseola terziaria”, rappresentata da focolai eritematosi di tonalità cianotica, di alcuni cm di diametro, che assumono figurazioni circinate, localizzate al tronco ed agli arti, ad evoluzione lenta fino alla risoluzione senza esiti. Le manifestazioni tipiche sono il sifiloderma nodulare e le gomme. Il **sifiloderma nodulare** è costituito da noduli rotondeggianti, di colorito rosso rameico, della grandezza di una lenticchia, leggermente rilevati sul piano cutaneo. Possono essere unici o multipli ma comunque in numero limitato, localizzati preferenzialmente al volto, ai genitali e agli arti inferiori. L'evoluzione è cronica (mesi-anni), con scarsa tendenza alla guarigione spontanea, con esito atrofico-cicatriziale e possibili discromie.

Le gomme sono formazioni nodulari granulomatose con degenerazione (necrosi caseosa), rammollimento centrale fino all'ulcerazione ed eliminazione di un materiale gommoso filante e giallastro. La gomma evolve cronicamente, con cicatrizzazione che può comportare deturpazione e danno funzionale nelle sedi di predilezione, in particolare il viso e le gambe.

Nella **sifilide cardio-vascolare** il treponema esplica azione elettiva sui vasi e in particolare sulle arterie di grosso e medio calibro determinando un processo di panarterite che interessa tutte le tuniche della parete vasale. Tipico esempio ne è l'**aortite luetica** che rappresenta l'80% delle manifestazioni cardio-vascolari (Jackman e Radolf, 1989).

La **sifilide nervosa** rappresenta il 20% delle forme tardive e si verifica nel 6,5% dei soggetti non curati (Morel e Janier, 1990). L'interessamento nervoso configura diversi quadri clinici:

- **neurosifilide non-parenchimatosa asintomatica** in cui sono presenti solo alterazioni patologiche del liquor;

- **forma meningo-vascolare** in cui gli infiltrati gommosi coinvolgono vasi meningei di grosso e medio calibro sia della volta che della base del cervello; clinicamente si può manifestare con crisi epilettiche, paresi e paralisi dei nervi cranici, neuriti periferiche, nevralgie radicolari, afasia, amaurosi (Simon, 1985);

- **tabe dorsale** in cui sono interessate inizialmente le meningi e le radici dei nervi spinali, con estensione successiva del processo ai cordoni posteriori del midollo e demielinizzazione delle fibre nervose, degenerazione ed atrofia dei cilindri. In fase avanzata il processo evolve in scleroatrofia. La sintomatologia è variegata, dalla perdita di sensibilità al dolore, all'atassia, alla riduzione ed all'abolizione di riflessi;

- **paralisi progressiva** in cui si evidenzia un vero e proprio quadro di meningo-encefalite.

La **sifilide congenita** può interessare un feto di madre infettata a partire dal 3° mese di gestazione. Essa può manifestarsi alla nascita (forma "precoce") o tardivamente (forma "tardiva"). La gamma di manifestazioni cliniche che si osservano è estremamente ampia e, specie nella forma tardiva, difficilmente induce il sospetto diagnostico.

La forma "precoce" può essere sospettata in caso di basso peso alla nascita e di placenta ipertrofica: l'esame istologico della placenta può indicare l'infezione luetica per la presenza di lesioni endo e perivascolari proliferative, ricche di linfociti e per la flogosi plurifocale dei villi. Clinicamente il neonato potrà manifestare pemfigo, corizza, stomatite, eruzioni cutanee, osteocondrite delle ossa lunghe, periostite, epatosplenomegalia, ittero, alterazioni renali, meningee, genitali, polmonari, corioretiniche.

La forma "tardiva" solitamente esordisce tra i 5 e i 10 anni ma può anche manifestarsi più precocemente o, al contrario, in età adulta con corioretinite, cheratite interstiziale, sordità, denti di Hutchinson, idrarto del ginocchio, manifestazioni neurologiche, gomme cutaneo-mucose e, a volte, perforazione palatina.

E' attualmente frequente il riscontro di sifilide in corso di **infezione da HIV**, solitamente in soggetti tossicodipendenti eterosessuali e in omosessuali. Nei casi sintomatici, il quadro è peraltro inusuale: lesioni cutaneo-mucose estese, sintomi generali esacerbati, elevata frequenza di forme neurologiche estremamente precoci con quadri di meningite, paralisi dei nervi cranici, interessamento cerebro-vascolare, retinite, sordità. E' interessante notare come questi quadri clinici si manifestino non di rado anche in soggetti trattati correttamente per sifilide primo-secondaria. Sulla base di tali dati si ammette

che nei soggetti HIV-positivi il trattamento della sifilide debba essere più prolungato e i *tests* diagnostici di controllo debbano comprendere la puntura lombare (Hutchinson e al., 1994; Malone e al., 1995). Peraltro è da tenere in considerazione che, in corso di infezione da HIV, i *tests* biologici possono essere modificati sia per false positività che per false negatività della VDRL e talora anche dei *tests* treponemici.

1.1.3. Diagnosi

Poiché il *T. pallidum* non è suscettibile di isolamento colturale *in vitro*, la diagnosi batteriologica si avvale esclusivamente dell'esame diretto e della sierologia.

L'**esame diretto** si esegue con microscopio ottico **in campo oscuro** e permette di evidenziare il treponema nelle secrezioni di lesioni recenti quali il sifiloma o le placche mucose. L'identificazione diretta può essere effettuata anche con microscopio **a fluorescenza**, ove il campione venga cimentato con anticorpi antitreponema fluorescenti che ne evidenziano la morfologia ma non la mobilità.

Numerosi **tests sierologici** sono impiegati nella diagnosi della sifilide e vengono sinteticamente indicati nella Tab. 1.1.

I **tests lipidici** utilizzano antigeni **non-treponemici**. Pratici e di semplice impiego, tuttavia possono dare risultati falsi positivi in caso di concomitanti infezioni virali o parassitarie, di malattie autoimmuni, di disprotidemie e in corso di gravidanza. La **VDRL (Venereal Disease Research Laboratory)** è un *test* di agglutinazione che si positivizza tra l'8° e il 15° giorno dalla comparsa del sifiloma. Nei Paesi in via di sviluppo viene preferenzialmente utilizzato per la sua notevole praticità, il *test* **RPR (Rapid Plasma Reagin)** che non necessita di microscopio.

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

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

Tali tests, utilizzati per le procedure di *screening* hanno un valore orientativo ed i risultati positivi devono essere sempre confrontati con la clinica e gli antecedenti del paziente, secondo uno schema riportato nella Tab. 1.2. Il quadro sierologico caratteristico dei vari stadi della malattia è evidenziato nella Tab. 1.3.

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

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

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

Tabella 1.3. Forme di sifilide e relativi quadri sierologici.

I **tests treponemici** utilizzano antigeni specifici, prodotti da treponemi non-patogeni:

- **TPHA (Treponema Pallidum Haemoagglutination Assay)**. E' una semplice reazione di emoagglutinazione passiva che si positivizza intorno alla decima giornata dalla comparsa del sifiloma. Di semplice esecuzione, viene considerato il *test di screening* per eccellenza, unitamente alla VDRL, in quanto è un metodo sensibile e specifico che si negativizza assai tardivamente, talora mai.

- **FTA-Abs (Fluorescent Treponema Antibody Absorbent)**. E' una metodica d'immunofluorescenza, estremamente sensibile e dotata di elevata specificità, che si positivizza assai precocemente, in seconda-terza giornata del sifiloma (Romanowski e al., 1987). In soggetti trattati tardivamente la reazione può restare positiva anche per tutta la vita. Risultati falsi positivi si possono tuttavia riscontrare in presenza del fattore reumatoide o in concomitanza di infezioni con altre spirochete, ad esempio nella malattia di Lyme.

- **Test di Nelson**. Indicato anche col termine di **Test dell'immobilizzazione dei treponemi (TPI, Treponema Pallidum Immobilization)**, utilizza treponemi vivi come antigene e si positivizza tardivamente, usualmente qualche settimana dopo la comparsa del sifiloma. La sensibilità e la specificità sono eccellenti ma per la sua indagnosità viene riservato ai soli casi di difficile interpretazione.

Oltre ai metodi classici sopra elencati, sono disponibili metodiche alternative, di impiego non routinario quali **ELISA (Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay)**, **Western blot**, **PCR**. Mentre i *tests* immunoenzimatici non offrono tuttora garanzie di elevata specificità (Lefevre e al., 1992), la PCR e la *Western blot* prospettano importanti applicazioni, specialmente per la diagnosi di sifilide congenita (Norgard, 1993).

Il riscontro di **anticorpi IgM** nel siero di un paziente ha significato di infezione luetica in fase attiva. Usualmente il titolo più elevato viene riscontrato tra il terzo e il sesto mese d'infezione ma la ricerca può risultare positiva anche nella fase secondaria e in quella terziaria. Solo in caso di forme latenti o trattate le IgM specifiche risultano negative. La ricerca di anticorpi di classe IgM può essere eseguita classicamente con metodi di immunofluorescenza indiretta (FTA-Abs IgM) oppure con metodi ELISA o *Western blot*.

Nella **donna gravida**, la VDRL in alcuni casi può dare risultati falsamente positivi che pertanto dovranno sempre essere confermati con l'impiego di altri *tests*, in particolare TPHA e FTA-Abs.

Un importante problema diagnostico è presentato dalla **sifilide congenita** e consiste nello stabilire se un neonato da madre portatrice dell'infezione non adeguatamente trattata, sia effettivamente infetto. Non essendo applicabili i consueti criteri sierologici, a causa del trasferimento passivo di IgG materne, le indicazioni diagnostiche per la sifilide congenita si basano su più metodi, ritenuti singolarmente specifici ma non sufficientemente sensibili,

quali la ricerca delle IgM specifiche o del genoma treponemico mediante PCR su liquido amniotico fetale ovvero l'evidenziazione diretta del microrganismo mediante *test* di immunofluorescenza su siero e liquido cefalorachidiano del neonato (Sanchez e al., 1993; Stoll e al., 1993; Bromberg e al., 1993).

E' altresì fondamentale sottolineare come i *tests* sierologici di *screening* nella madre possano non evidenziare una sifilide di recente acquisizione e quindi, in particolare, la sieronegatività al parto possa non essere un indice certo di non-infezione materna. E' quindi raccomandato, in caso di madre a rischio per fattori comportamentali o epidemiologici, ritestare la donna e il figlio, nei mesi successivi al parto, specie qualora il bambino presenti febbre o sintomi sospetti (Sanchez e al., 1991).

Le treponematosi non-veneree, sono attualmente di possibile riscontro anche in Europa a causa del crescente incremento del volume dei viaggi e dei movimenti di migrazione. Tali infezioni possono creare confusione diagnostica con la sifilide poiché i *tests* sierologici, compreso il *test* di Nelson, non sono in grado di discriminarle dalla forma venerea.

1.1.4. Terapia

Il trattamento della sifilide si basa tuttora sull'impiego della **penicillina** poiché da parte di *T. pallidum* non si è sviluppato alcun fenomeno di resistenza. Gli schemi posologici variano a seconda dello stadio dell'infezione e sono indicati nella Tab. 1.4 (CDC, 1991; OMS, 1991).

In caso di **allergia alle beta-lattamine**, disponiamo di vari farmaci alternativi, egualmente efficaci e somministrabili *per os* (in particolare tetracicline) (Tab. 1.4) ma la cui durata di trattamento può creare problemi di *compliance*.

Particolare attenzione va posta nel distinguere una vera allergia alla penicillina dalla **reazione di Jarisch Herxheimer**. Quest'ultima, caratterizzata da malessere, febbre, cefalea, mialgie, nausea e tachicardia, insorge poche ore dopo la prima dose di antibiotico e verosimilmente si tratta di una reazione immunitaria secondaria alla mobilitazione di antigeni treponemici conseguenti all'azione battericida della penicillina. Sebbene più frequente nelle forme precoci tuttavia è più grave nelle forme tardive.

Il trattamento terapeutico in **gravidanza** non si discosta da quello *standard* ma presenta, come unica alternativa riconosciuta, l'eritromicina *per os*.

E' infine da ricordare che alcuni autori empiricamente propongono l'utilità di trattamenti ripetuti in situazioni di **sifilide secondaria** o di **immunodepressione da HIV**, anche se non vi sono evidenze documentate che la ripetizione della dose di penicillina (a distanza di una settimana) offra in queste situazioni una maggiore efficacia della dose singola (Malone e al., 1995).

S. PRIMARIA

benzatil-penicillina G 2.4 milioni U.I. i.m. monodose
oppure
procain-benzil-penicillina acquosa 1.2 milioni U.I./die i.m. per 10 giorni
se allergia: doxiciclina mg 100 x 2/die per os per 14 giorni
tetraciclina mg 500 x 4/die per os per 14 giorni
eritromicina mg 500 x 4/die per os per 14 giorni
ceftriaxone mg 250/die i.m. per 10 giorni

S. SECONDARIA/LATENTE PRECOCE

benzatil-penicillina G 2.4 milioni U.I. i.m.
oppure
benzatil-penicillina G 2.4 milioni U.I. i.m./settimana per due settimane
se allergia: doxiciclina mg 100 x 2/die per os per 14 giorni
tetraciclina mg 500 x 4/die per os per 14 giorni
eritromicina mg 500 x 4/die per os per 14 giorni
ceftriaxone mg 250/die i.m. per 10 giorni

S. TERZIARIA

benzatil-penicillina G 2.4 milioni U.I. i.m./settimana per tre settimane
se allergia: doxiciclina mg 100 x 2/die per os per 14 giorni
tetraciclina mg 500 x 4/die per os per 14 giorni
eritromicina mg 500 x 4/die per os per 14 giorni
ceftriaxone mg 250/die i.m. per 10 giorni

NEUROSIFILIDE

penicillina G cristallina 12-24 milioni U.I./die e.v. per 10-14 giorni
se allergia: doxiciclina mg 200 x 2/die per 21 giorni (non standardizzato)

S. CONGENITA

benzilpenicillina G acquosa 100 000-150 000 U.I./kg/die in 2-3 somministrazioni
per 10-14 giorni e. v.

COINFEZIONE DA HIV

Se manca coinvolgimento SNC trattamento come per HIV-negativi.
Se coinvolto SNC: benzatil-penicillina G 12-24 milioni U.I./die e.v. per 10-14
giorni
oppure
procaina-penicillina 2.4 milioni U.I./die i.m. + probenecid per os per 14 giorni
se allergia: doxiciclina mg 400/die per 21 giorni

Tabella 1.4. Trattamento della sifilide nei vari stadi.

1.2. Infezioni da Herpes simplex

1.2.1. Etiopatogenesi

Il virus dell'*Herpes simplex* umano (HSV) appartiene alla famiglia delle *Herpesviridae*, sottofamiglia delle *Alphaherpesviridae*.

La particella virale è di tipo icosaedrico e misura 180-200 nm di diametro. Il virione completo è costituito da un nucleo cilindrico proteico o **core**, attorno al quale si avvolge il genoma virale costituito da una molecola lineare a doppia elica di DNA; esso è rivestito da un **capside** (Fig. 1.3) e da un **pericapside** da cui protrudono proiezioni lunghe 8-10 nm costituite da glicoproteine.

Sulla base di differenze antigeniche tra queste glicoproteine vengono distinti due differenti sierotipi: HSV 1 e HSV 2 (Dowdel e al., 1967). In sistemi cellulari *in vitro* i due sierotipi presentano proprietà biologiche differenziali indipendentemente dal substrato cellulare utilizzato (Su e al., 1995). Benchè l'herpes genitale sia causato più frequentemente da HSV 2, si ammette che nel 30% dei casi circa sia in causa HSV 1, agente usuale dell'herpes labiale.

Sia per HSV 1 che per HSV 2 sono stati individuati ceppi distinti, suscettibili di coinfectare uno stesso individuo e di evolvere attraverso cicli replicativi autonomi (Raab, 1986).

L'infezione avviene sia per contatto diretto cutaneo-mucoso con una lesione erpetica ovvero, in corso di infezioni asintomatiche, per contatto con liquidi biologici (saliva, secrezioni cervicali o uretrali) contenenti il virus. La primo-infezione induce l'attivazione di meccanismi immunitari di difesa che contribuiscono a inibire la replicazione dell'HSV a livello delle lesioni prima-

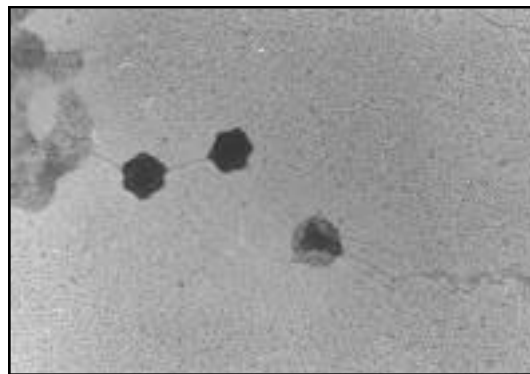


Figura 1.3. Infezione da HSV. Immagine al microscopio elettronico di un preparato di virioni da coltura. Particelle virali intracitoplasmatiche a differenti stadi di maturazione (colorazione negativa con acetato di uranile e citrato di piombo, 60000X).

rie cutaneo-mucose. La reazione immunitaria tuttavia non impedisce che il virus migri per via assonale fino ai gangli nervosi sensitivi loco-regionali e penetri nelle cellule nervose (Roizman e al., 1987). A questa fase “di invasione” fa seguito una fase “di latenza” in cui il DNA virale persiste nella cellula ospite sia integrato nel genoma cellulare che allo stato libero. L’equilibrio così stabilito tra virus e difese dell’ospite può tuttavia spezzarsi. Il genoma virale torna allora ad esprimersi con replicazione e migrazione dei virioni, in senso centrifugo lungo gli assoni fino al territorio cutaneo-mucoso ad essi tributario, ed ivi determina le manifestazioni cliniche tipiche della recidiva, erpetica.

Le cause di questa rottura dell’equilibrio “di latenza” non sono note ma appaiono dipendenti da un **deficit** più o meno transitorio della **immunità cellulare** correlato a fattori quali *stress* emozionali, affaticamento fisico, febbre, traumi cutanei, esposizione ai raggi ultravioletti. Gli stati di immunodepressione profonda (AIDS, morbo di Hodgkin) provocano frequentemente recidive gravi, prolungate e persino croniche (McGrath e Newman, 1994).

Sul finire degli anni ‘70 i risultati di alcune ricerche epidemiologiche avevano fatto ipotizzare un probabile ruolo dell’HSV 2 nella patogenesi del **cancro cervicale**. Indagini sierologiche avevano infatti dimostrato che il rischio di sviluppare un carcinoma del collo uterino era più elevato nelle donne HSV 2-positivo rispetto alla popolazione generale (Aurelian, 1984). Concordi con questi dati erano i risultati di talune ricerche genetiche che avevano dimostrato come alcuni frammenti genomici virali erano, con frequenza elevata, riscontrabili nelle displasie di differente grado e nei carcinomi invasivi ma solo raramente nei tessuti indenni (Park e al., 1983) mentre da altre indagini *in vitro* si era evidenziato un potere trasformante di alcune sequenze genomiche di HSV (Cameron e McNab, 1980).

Attualmente si ritiene che HSV 2, anziché svolgere un ruolo eziologico nella genesi della neoplasia, agisca piuttosto come co-fattore, a differenza di alcuni tipi di HPV che invece sarebbero riconosciuti quali diretti responsabili delle displasie e dei carcinomi della cervice uterina.

In considerazione della elevata prevalenza di HSV nella popolazione femminile in età fertile, il rischio di infezione erpetica neonatale non deve essere sottovalutato (Cone e al., 1994). Durante la **gravidanza** è verosimile che **deficit immunitari transitori** siano responsabili della maggior frequenza di lesioni erpetiche genitali: 1/1000 contro 0,3/1000 al di fuori di questo periodo. In effetti il rischio di **herpes neonatale** è stato valutato dieci volte più elevato in caso di antecedente infezione erpetica della madre (Hutto e al., 1987). A questa aliquota vanno inoltre aggiunte le infezioni fetali conseguenti a infezione materna primaria in prossimità del parto e che risultano pertanto difficilmente prevedibili (Hensleigh e Nguyen, 1994). I danni provocati nel nascituro (Tab. 1.5) sono variabili a seconda del periodo in cui avviene l’infezione erpetica (Eyraud e Blanc, 1989). Il neonato generalmente

| Fino al 5° mese (20 ^a settimana) | Dopo il 5° mese |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • aborto • embriopatia • fetopatia | <ul style="list-style-type: none"> • prematurità |

Tabella 1.5. Rischi relativi per il nascituro durante la primo-infezione in gravidanza.

si infetta durante il passaggio nel canale del parto. Tuttavia non va trascurata la possibilità di un'infezione ascendente propagata da lesioni cervico-vaginali anche in caso di membrane integre (Stone, 1989) ovvero ematogena per via transplacentare. In effetti la negatività degli isolamenti cervico-vaginali in prossimità del parto non esclude completamente il rischio del contagio del nascituro; pertanto anche il ricorso sistematico al taglio cesareo non permette di attuare una prevenzione assoluta (Stone e al., 1989). L'herpes neonatale comporta un tasso di mortalità fino al 40%; in caso di infezione connatale i primi segni si manifestano tra il 2° ed il 20° giorno di vita con la comparsa di elementi eritemato-vescicolari. La diffusione sistemica è molto grave, soprattutto quando interessa il sistema nervoso centrale. La sindrome è contraddistinta da encefalite acuta e coinvolgimento polmonare, epatico ed oculare. La presenza delle tipiche lesioni cutanee permette di riferire questa sindrome all'infezione erpetica. Esistono anche forme minori e talvolta asintomatiche di infezione neonatale da HSV che si risolvono senza sequele.

L'herpes genitale, così come altre MST ulcerative e non, conferisce maggiore suscettibilità all'infezione da HIV e, reciprocamente, nei soggetti HIV-positivi l'infezione erpetica presenta una maggiore frequenza di recidive ed una maggiore gravità clinica (Harawi e Kurban, 1988; LaGuardia e al., 1995). Le lesioni appaiono in genere estese e provocano ulcerazioni profonde, sovente in prossimità degli orifizi, ad esempio perianali. Anche le localizzazioni profonde ano-rettali, come pure le sovrainfezioni batteriche, sono estremamente frequenti.

La persistenza per oltre un mese di lesioni cutaneo-mucose erpetiche in un soggetto HIV-positivo rappresenta una condizione indice di AIDS conclamata (CDC, 1987).

1.2.2. Quadri clinici

Si individuano quattro principali manifestazioni cliniche di herpes genitale (Tab. 1.6).

| | |
|------------------------------------|--|
| • Herpes genitale primario: | manifestazioni cliniche acute; sierconversione. |
| • Recidive erpetiche: | forme lievi ma ripetibili in serie; sieropositività. |
| • Herpes asintomatico: | assenza di sintomi; sieropositività. |

Tabella 1.6. Definizione delle differenti manifestazioni cliniche di herpes genitale.

Infezione genitale primaria. E' caratteristica del soggetto senza storia di precedenti lesioni erpetiche genitali e sieronegativo per anticorpi anti-HSV.

Le manifestazioni cliniche insorgono solitamente dopo alcuni giorni, talvolta fino a tre settimane dal contagio, con carattere acuto; sono spesso più gravi nella donna che nell'uomo.

Nell'uomo le lesioni si localizzano tipicamente nella regione balano-prepuziale. Iniziando con una o più placche eritematose, sovente pruriginose, le lesioni evolvono rapidamente in vescicole e successivamente in erosioni dai contorni policiclici, talvolta confluenti (Fig. 1.4). E' anche possibile osservare la presenza di pustole. Le lesioni sono generalmente causa di prurito, bruciore, spesso di dolori. La guarigione avviene tra la decima e la ventesima giornata, dopo una fase di crostizzazione. Si osserva frequentemente adenopatia infiammatoria satellite.

Nella donna la primo-infezione si manifesta con un eritema localizzato o generalizzato della vulva (Fig. 1.5) con possibile interessamento vaginale. L'edema della mucosa è quasi sempre presente. Rapidamente compaiono vescicole che successivamente evolvono in formazioni erosive fortemente dolenti. Lo stato generale è compromesso per la comparsa di febbre, cefalea, mialgie e, talvolta, sindrome meningea. Eccezionalmente le lesioni periuretrali possono causare ritenzione acuta di urina. L'esame con *speculum*, sconsigliato per il dolore intenso generato nella paziente, evidenzia una mucosa cervico-vaginale eritemato-edematosa, costellata di erosioni talvolta confluenti. Sono state descritte nevralgie associate a parestesie a livello degli arti inferiori. Adenopatie satelliti dolorose possono completare il quadro clinico.

In assenza di complicanze ed in particolare di sovrainfezioni, la primo-infezione erpetica si risolve in 15-20 giorni.

Herpes genitale non-primario. Si riferisce al primo episodio riconosciuto di herpes genitale in soggetto già in precedenza riscontrato positivo per anticorpi anti-HSV.

Le manifestazioni sono meno acute che nell'herpes primario anche se più accentuate che nella malattia recidivante; in ogni caso la distinzione tra episodio primario e non-primario di herpes genitale non può essere fatta clinicamente ma solo su base sierologica.

Infezione erpetica genitale post-primaria recidivante. Si tratta generalmente di forme cliniche di minor intensità e durata (circa 10 giorni): recidivano solitamente nello stesso sito della manifestazione primaria e sono ad alto rischio di trasmissione virale. E' noto che un ampio spettro di fattori possono condizionare la riattivazione del virus (*stress* fisici, psichici, alimentari, modificazioni ambientali e climatiche, patologie intercorrenti) ma a tutt'oggi non è stato chiarito l'esatto meccanismo patogenetico delle recidive. I dati di osservazioni cliniche suggeriscono che l'intervallo medio tra malattia erpetica primaria e ricorrente post-primaria sia di circa 120 giorni. Nel 50% dei casi il paziente accusa sintomi prodromici (prurito, parestesie) nelle 24-48 ore precedenti la comparsa delle lesioni. Un'adenopatia inguinale satellite si evidenzia nel 10% dei casi. In concomitanza possono manifestarsi lesioni cervicali o uretrali anche indipendentemente dalla presenza di lesioni esterne. Recidive a livello rettale si possono riscontrare nella donna ed in maschi omosessuali: queste si manifestano con dolori rettali, tenesmo e scolo di essudato muco-sanguinolento. La frequenza di recidive delle infezioni genitali è generalmente più elevata nelle infezioni da HSV 2 ma è possibile anche nelle infezioni da HSV 1.

Herpes asintomatico. Si riferisce ai casi caratterizzati da presenza di virus infettante in assenza di lesioni o anche soltanto di sintomi (Mertz e al., 1985). Anche se la quantità di virus eliminata è minore rispetto ai casi con lesioni clinicamente apparenti, si ammette che tali "portatori asintomatici" possano trasmettere l'infezione e sostenere pertanto un ruolo di fondamentale importanza da un punto di vista epidemiologico.

1.2.3. Diagnosi

Nella maggior parte dei casi la diagnosi di herpes genitale è clinica. Tuttavia l'**isolamento** del virus a partire da secrezioni (liquido di vescicola) ovvero dai tessuti rappresenta il metodo diagnostico di riferimento. Con le metodiche colturali in uso l'80% dei campioni positivi sono individuati nell'arco di 4 giorni; la sensibilità sale al 95% se l'osservazione viene protratta per 7 giorni. Per campioni a bassa carica virale o per prelievi effettuati da casi asintomatici è tuttavia necessario un periodo di osservazione di 10-14 giorni che consente di evidenziare l'**effetto citopatico** tipico dell'HSV.

Sono peraltro disponibili metodi di diagnosi rapida fondati su tecniche citologiche, immunologiche, di microscopia elettronica e di ibridazione molecolare.

Per quanto concerne la **diagnosi citologica**, essa si effettua a partire da uno *scraping* della lesione e successiva colorazione con metodo di Papanicolaou o Wright-Giemsa (citodiagnostica di Tzanck). Questo *test*, specifico, semplice e poco costoso, risulta tuttavia poco sensibile quando applicato a lesioni genitali.

Il **test di immunofluorescenza (IF)-diretta** è preferibile al precedente,

presentando una sensibilità del 70-95% rispetto al metodo colturale di riferimento.

Sempre nell'ambito delle metodiche immunologiche rapide è da annoverarsi la tecnica **ELISA**, che offre il vantaggio di fornire anche una risposta quantitativa mediante lettura spettrofotometrica. All'ELISA si ascrive un livello di sensibilità paragonabile al *test IF* e dell'ordine del 70-90% rispetto al metodo colturale.

L'identificazione di particelle virali in lesioni vescicolari mediante **microscopia elettronica** rappresenta un *test* utile in casi di infezione neonatale ovvero in biopsie di tessuto cerebrale, quale complemento dell'isolamento colturale, mentre risulta poco sensibile ed eccessivamente costoso nei casi di herpes genitale.

Un recente approccio alla rapida identificazione di HSV nei campioni patologici si basa sull'applicazione di tecniche **d'ibridazione molecolare**. L'introduzione di sonde a DNA non-radioattive, di cui le più diffuse sono marcate con biotina, ha reso questa indagine più facilmente realizzabile in laboratori diagnostici, evidenziando caratteristiche di sensibilità e specificità comparabili al metodo di immunofluorescenza.

La diagnosi differenziale tra HSV 1 e HSV 2, utile sul piano epidemiologico e prognostico, può essere effettuata utilizzando **reazioni di neutralizzazione** con antisieri specifici ovvero mediante **tests immunologici (IF, ELISA)** che utilizzano anticorpi monoclonali specifici diretti contro i ceppi prototipi. La tipizzazione virale può altresì effettuarsi con **metodi d'ibridazione molecolare** poiché i DNA genomici dei due tipi di HSV presentano solo il 45% di omologia di sequenza e, se sottoposti a digestione enzimatica con endonucleasi di restrizione, danno origine ad una serie di bande differenti tra HSV 1 e HSV 2 (Fig. 1.6).

La sierologia, che evidenzia la presenza di anticorpi circolanti prodotti a seguito dell'infezione da HSV, non riveste un ruolo diagnostico nell'individuo adulto. La ricerca delle IgM non ha mostrato alcuna utilità nella differenziazione dell'infezione primaria dagli episodi ricorrenti. Peraltro nel corso della primo-infezione l'aumento del tasso di anticorpi IgG tra il primo e il secondo prelievo, effettuato a distanza di almeno 15-21 giorni è rilevabile più tardivamente rispetto all'isolamento colturale. Solo nel caso di infezione neonatale la positività delle IgM, evidenziabile nelle prime 4 settimane di vita e persistendo per parecchi mesi, può rappresentare un utile ausilio diagnostico.

Nel corso di **recidive** si evidenziano solitamente elevati livelli di anticorpi specifici ma, in linea di massima, non si assiste ad alcun movimento anticorpale significativo se non, in maniera incostante, ad una fugace comparsa di IgM specifiche.

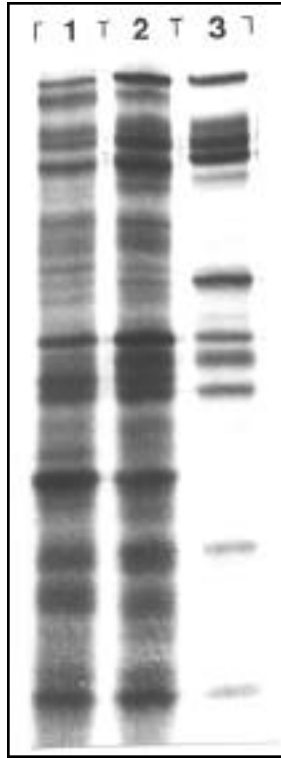


Figura 1.6. Analisi mediante ibridazione molecolare di DNA virali provenienti da isolati di HSV 1 (1, 2) e HSV 2 (3), digeriti con l'enzima di restrizione BamHI.

| | COLT. | CITOL. | M.E. | IF | ELISA | IBRID. MOL. |
|---------------------|-------|--------|------|-----|-------|----------------|
| SENSIBILITA' | +++ | + | + | ++ | ++ | +++ |
| SPECIFICITA' | +++ | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ |
| FATTIBILITA' | +++ | +++ | + | +++ | +++ | ++ |

Tabella 1.7. Raffronto tra diverse metodiche per la ricerca di HSV in lesioni genitali.

1.2.4. Terapia

Di fatto non disponiamo tuttora di alcun trattamento curativo radicale dell'herpes genitale, in quanto i farmaci antivirali sono **virostatici** e agiscono su virus completi o in fase di replicazione, risultando pertanto inefficaci sul genoma virale latente. Tuttavia con l'introduzione degli **analoghi dei nucleosidi** sono stati ottenuti nella pratica clinica sostanziali progressi terapeutici. La 5-iodo-2-desossipuridina (idrossipuridina), la citosina arabinoside (vidarabina) e l'adenina arabinoside monofosfato sono utilizzabili in forma topica ma non vengono impiegati per via sistemica a causa della loro elevata tossicità.

L'**acicloguanoside o aciclovir** è un analogo dei nucleotidi che agisce inibendo la DNA-polimerasi virale. La posologia classica dell'aciclovir consiste in un trattamento *per os* di 1g/die per una durata di 7 giorni, iniziando la somministrazione il più precocemente possibile (Reichman e al., 1984).

In caso di *primo-infezione* la durata del trattamento può essere prolungata a 10 giorni. In questi casi l'impiego dell'aciclovir si rivela importante soprattutto perché abbrevia significativamente la durata della *poussée*, dell'escrezione virale e riduce il numero di nuove lesioni.

La terapia delle *forme recidivanti* si avvale sempre dell'aciclovir con regimi terapeutici di: 1 g/die in 5 somministrazioni per 5 giorni oppure 1,2 g/die in 3 somministrazioni per 5 giorni oppure 1,6 g/die in 2 somministrazioni per 5 giorni. In caso di frequenti recidive, 6 o più l'anno, si può far ricorso ad un trattamento soppressivo che riduce del 60% la frequenza degli episodi clinicamente evidenti pur senza annullare la trasmissibilità del virus. Secondo le più recenti indicazioni dei CDC il dosaggio di aciclovir consigliato in tali casi è di 0,8-1 g/die da proseguire per un anno; il trattamento risulta efficace nel 75% dei casi. Dopo un anno la terapia soppressiva dovrebbe essere sospesa per valutare l'evoluzione delle recidive ed evitare potenziali fenomeni di tossicità cumulativa anche se finora per l'aciclovir non sono stati segnalati effetti collaterali tossici significativi, neppure per trattamenti protratti fino a 5 anni (CDC, 1993).

In definitiva, la tollerabilità di questi schemi terapeutici a lungo termine appare decisamente soddisfacente. Tuttavia la valutazione dell'efficacia risulta difficile in quanto possono interferire nella valutazione sia la *compliance* del paziente che l'emergenza di nuovi ceppi virali. Recentemente infatti sono stati isolati *in vitro* ceppi resistenti all'aciclovir, in particolare in individui immunodepressi e in pazienti con AIDS (Ehrlich e al., 1989; Kirsch e Schooley, 1989).

La prescrizione di aciclovir in gravidanza è limitata esclusivamente alle infezioni da HSV disseminate, potenzialmente in grado di mettere a repentaglio la vita della madre (Ciraru-Vigneron e al., 1987) sebbene studi di teratogenicità su animali non abbiano evidenziato il rischio di anomalie neonatali (Moore e al., 1983).

| |
|---|
| <p>PRIMO-INFEZIONE <i>Aciclovir (Acicloguanoside), 5 compresse da 200 mg/die fino a 10 giorni</i></p> <p>RECIDIVE <i>Aciclovir (Acicloguanoside) 5 compresse da 200 mg/die per 5 giorni oppure 400 mg a 800 mg/die per lunghi periodi fino ad un anno</i></p> <p>Alternative <i>5-Iodo-2-desossiuridina Citosina arabinoside Adenina arabinoside monofosfato</i></p> <p><i>utilizzabili in forma topica come soluzione, collirio, crema.</i></p> |
|---|

Tabella 1.8. Schemi di trattamento proposti per le lesioni genitali da HSV.

L'aciclovir si è dimostrato assai efficace nel condizionare un'evoluzione benigna dell'infezione erpetica anche in pazienti con AIDS. Pertanto ne è stato suggerito l'impiego anche in protocolli di terapia preventiva o di mantenimento nei pazienti HIV-positivi immunocompromessi.

Capitolo II - Sindromi proliferative

2.1. Infezioni da Papillomavirus

2.1.1. Etiopatogenesi

Gli *Human Papilloma Viruses* (HPVs) rappresentano un gruppo eterogeneo di agenti virali a replicazione intranucleare, attualmente inclusi nella famiglia delle *Papovaviridae*. Strutturalmente sono piccoli virus, con **virione icosaedrico** costituito da 72 capsomeri, sprovvisto di membrana pericapsidica, del diametro di 55 nm; il genoma è costituito da una molecola di DNA circolare a doppia elica di circa 7900 coppie di basi (Smotkin, 1989).

Largamente diffusi tra i Mammiferi, sono specie-, sito- e tessuto-specifici; nella specie umana sono stati descritti finora **più di 65 tipi differenti** di HPV (Matsukura e Sugase, 1995) che sono stati progressivamente numerati secondo l'ordine di scoperta (Tab. 2.1).

Le infezioni genitali da HPV rappresentano importanti malattie sessualmente trasmesse sia per la loro ampia diffusione in tutti i paesi del mondo sia perchè correlate al rischio d'insorgenza di alcune forme di tumori (Lorincz e al., 1992; Schiffmann e al., 1993). In particolare, il possibile coinvolgimento nella genesi del carcinoma della cervice uterina, già suggerito da dati epidemiologici, citologici ed istopatologici (Barnes e al., 1988; Willett e al., 1989) è stato confermato da esperimenti *in vitro* che hanno dimostrato come certi tipi virali possano efficientemente "immortalizzare" cheratinociti umani originari dall'area genitale (Barbosa e al., 1989; Pirisi e al., 1987; Schlegel e al., 1988).

Finora almeno 24 tipi virali sono stati associati con lesioni ano-genitali e suddivisi nelle due categorie ad "**alto rischio**" e a "**basso rischio**" a seconda che le lesioni cui appaiono associati possiedano o meno potenzialità evolutive maligne. Sulla base di questa classificazione sono considerati HPV a "basso rischio" i tipi 6, 11 e 42, regolarmente riscontrati in verruche genitali plane ed esofitiche ed in alcune displasie di basso grado. Fra i tipi ad "alto rischio" vengono principalmente considerati HPV 16, ritrovato nel 60% delle displasie gravi e dei carcinomi della mucosa del tratto genitale e HPV 18 che, sia pure meno diffuso (identificato nel 20% delle forme tumorali invasive), si riscontra più frequentemente negli adenocarcinomi. Anche i tipi 31, 33, 35, 39, 45 e 52, meno comuni, sono stati associati con displasie e carcinomi invasivi dei genitali esterni (zur. Hausen, 1990). I restanti tipi virali sono di raro riscontro.

La prevalenza relativa dei differenti tipi virali, sia all'interno del gruppo dei virus ad "alto rischio" che in quello dei virus a "basso rischio", è diversa

| Tipo di HPV | Patologie associate | Potenzialità |
|--|---|--------------------|
| 1, 49 | Verruche profonde plantari e palmari | Benigna |
| 2 | Verruche comuni | Benigna |
| 3, 10, 28 | Verruche giovanili piatte/condilomi | Raramente maligna |
| 4 | Verruche plantari e comuni | Benigna |
| 5, 8, 47, 48 | Lesioni in E.V.*, deficit immunitari | Altamente maligna |
| 6, 11 | Condilomi acuminati, displasie lievi, papillomi laringei | Usualmente benigna |
| 7 | Verruche comuni dei macellai | Benigna |
| 9, 12, 14, 15 | Lesioni maculari in E.V.* | Raramente maligna |
| 17, 19, 25, 36, 40, 50, 13, 32 | Iperplasia epiteliale orale | Benigna |
| 16, 18, 31, 33, 35, 39, 43, 45, 51, 52, 56, 58 | Displasie gravi, carcinomi invasivi della mucosa genitale | Altamente maligna |
| 26, 46 | Verruche comuni in deficit immunitari | Sconosciuta |
| 27 | Verruche cutanee in trapiantati renali | Sconosciuta |
| 29 | Verruche comuni | Sconosciuta |
| 30, 40 | Carcinomi laringei | Maligna |
| 34 | Malattia di Bowen non genitale | Benigna |
| 37 | Cheratoacantoma | Benigna |
| 38 | Melanoma | Maligna |
| 41 | Condilomi, verruche cutanee piane | Benigna |
| 42, 44, 54 | Condilomi acuminati, displasie lievi | Usualmente benigna |
| 53 | Mucosa cervicale normale | Sconosciuta |
| 55 | Papulosi bowenoide | Benigna |
| 57 | Papillomi invertiti del seno mascellare | Sconosciuta |
| 59, 61, 62, 64, 67 | Displasie vaginali | Sconosciuta |
| 60 | Cisti epidermoide | Sconosciuta |
| 66 | Carcinomi invasivi | Sconosciuta |

* : Epidermodysplasia Verruciformis.

Tabella 2.1. Schema riassuntivo dei tipi di Papillomavirus implicati nella patologia umana.

nelle varie aree geografiche. Tuttavia i fattori epidemiologicamente correlati con l'infezione genitale da Papillomavirus risultano gli stessi per tutti i tipi virali: partners sessuali multipli, ripetute infezioni genitali, tabagismo, prolungata assunzione di contraccettivi orali ed età precoce del primo rapporto sessuale (Monsonogo, 1991).

2.1.2. Quadri clinici

Nella donna le lesioni da HPV sono abitualmente asintomatiche, sia a livello vulvare che vaginale o cervicale. Solo il prurito anale può essere rivelatore di condilomi perianali o endo-canalicolari.

Condilomatosi. Le forme clinicamente più apparenti dell'infezione genitale da Papillomavirus sono i **condilomi acuminati** o **esofitici**, classicamente associati ai tipi 6, 11 e 42 e a cui non viene attribuito un significativo rischio di trasformazione maligna. Queste lesioni possono interessare indifferentemente cervice, vulva, perineo ed ano (Fig. 2.1; 2.2); possono essere isolate o multiple, diffuse e talora confluenti, tanto da configurare un quadro di condilomatosi generale genitale o ano-genitale. Le forme subcliniche sono messe in evidenza dalla colposcopia dopo applicazione di acido acetico.

Correlati con l'infezione da HPV sono anche i **condilomi piani**, associati sia ai tipi considerati ad "alto rischio" che a quelli a "basso rischio". Da qualche anno si assiste ad un costante aumento di queste lesioni in sede ano-genitale che, soprattutto nelle giovani donne, risultano non di rado associate a lesioni precancerose del collo dell'utero (De Schryver e Meheus, 1990).

Pertanto si ritiene che nell'ambito dei condilomi piani, esista un sottogruppo di lesioni potenzialmente carcinogenetiche, correlate a tipi virali ad "alto rischio", capaci di evoluzione verso forme neoplastiche (zur Hausen e al., 1974; Orth e al., 1978).

Un'indagine sul/sui *partners* maschili delle donne portatrici di HPV genitale evidenzia la presenza di un'infezione clinicamente evidente in meno del 30-40% dei casi (Monsonogo, 1991).

Nel maschio le infezioni da HPV comprendono forme manifeste, rappresentate dai condilomi acuminati e verrucosi e dalle papule pigmentate nonché forme infracliniche, costituite dalle papule e dalle macule. I **condilomi acuminati** sia esofitici che verrucosi sono generalmente localizzati sulla mucosa dell'ano (Fig. 2.3), del pene (Fig. 2.4), del meato uretrale, dell'uretra anteriore, più raramente a livello dello scroto e del pube. La localizzazione uretrale riguarda pressochè esclusivamente i 3 cm distali, tanto da rendere generalmente superflua l'uretroscopia. **Le papule pigmentate**, particolarmente evidenti sul glande o sulla cute del pene, appaiono rilevate sul piano cutaneo o mucoso, rosee, traslucide o talora leucoplasiche con punteggiatura di superficie o pigmentate. Contrariamente ai condilomi, queste lesioni sono sovente correlate ai tipi di HPV considerati maligni. **Le macule**, lesioni che si localizzano sulla superficie mucosa del prepuzio, presentano un aspetto congesto non specifico e si associano ai tipi virali benigni.

Le infezioni da papillomavirus risultano **associate ad altre MST** in circa il 40% dei casi, per cui è opportuno che gli accertamenti diagnostici vengano estesi allo *screening* delle principali MST, specie sistemiche (HBV, HIV). In alcuni casi appare addirittura consigliabile far precedere al trattamento dei

condilomi la ricerca e terapia delle eventuali altre MST, al fine di favorire l'eradicazione delle lesioni da Papillomavirus.

Durante lo **status gravidico** le lesioni esofitiche, in cui normalmente avviene la replicazione virale, presentano una notevole estensione, recidivando particolarmente nel terzo trimestre. E' quindi possibile, sia pure in una bassa percentuale di casi, la trasmissione del virus al neonato durante il passaggio nel canale del parto. Questo evento sembra essere responsabile dei casi di papillomatosi laringea manifestatisi in bambini di età compresa tra gli uno e i cinque anni (Mounts e al., 1982). La conversione di tali lesioni in carcinoma squamoso è rara; nella maggior parte dei casi si osserva la regressione nel corso della pubertà. Sulla scorta di questi dati appare quindi utile il trattamento dei condilomi genitali mediante acido tricloroacetico oppure laserterapia, verso la fine della gravidanza, per evitare il rischio di contaminazione del nascituro.

Neoplasie intraepiteliali e carcinoma. Altre patologie correlate con l'infezione da HPV sono le neoplasie intraepiteliali, soventemente associate ai tipi 16, 18, 33, che possono riscontrarsi in tutte le sedi ano-genitali. Il rischio di trasformazione maligna di queste lesioni è certo ed elevato, soprattutto se localizzate a livello del collo uterino e presentanti un alto grado di sdifferenziamento cellulare.

La **neoplasia cervicale intraepiteliale (CIN)**, pure indicata col termine di **displasia**, viene tradizionalmente suddivisa, a seconda dello stato di atipia cellulare, in tre gradi: **CIN 1**, **CIN 2** e **CIN 3**. Le displasie dell'epitelio cervicale, come il carcinoma *in situ* che ne consegue, compaiono frequentemente a livello della giunzione squamo-colonnare.

Il **carcinoma invasivo** della cervice è considerato la tappa finale di un complesso processo di modificazioni dei tessuti cervicali infettati da HPV (Chellappan e al., 1992; Werness e al., 1990). E' infatti generalmente ammesso che il carcinoma cervicale sia preceduto da una serie di alterazioni morfologiche che determinano le lesioni indicate come CIN e quindi il **carcinoma *in situ***. La fase pre-invasiva del carcinoma cervicale viene pertanto teoricamente articolata in momenti successivi: dalla displasia lieve (CIN 1) attraverso la forma moderata (CIN 2) alla displasia grave e al carcinoma *in situ* (CIN 3 e Ca *in situ*). Quest'ultimo, a causa del suo elevatissimo potenziale evolutivo verso il carcinoma invasivo, è in pratica considerato una forma maligna.

Durante la gravidanza non pare stabilirsi un maggiore rischio di evoluzione delle CIN, che andranno pertanto valutate allo stesso modo che nei periodi al di fuori della gestazione.

Un fattore che altera notevolmente il quadro patologico determinato dall'HPV è la **coinfezione con HIV** (Caubel e al., 1989). Poiché la frequenza di CIN e di carcinomi invasivi è significativamente più elevata nelle donne HIV-positive dal 1993 i CDC di Atlanta hanno incluso il carcinoma della cervice uterina tra i criteri di definizione di caso di AIDS.

2.1.3. Diagnosi

La diagnosi di infezione da HPV si basa su tre criteri: la citologia, la colposcopia e l'istologia. Tuttavia a queste tecniche diagnostiche, che potremmo definire classiche, se ne affiancano altre, più recenti e sofisticate. L'attuale *panel* di test diagnostici è schematicamente riassunto nella Tab. 2.2.

L'**esame citologico** mediante il **Pap-test** (Fig. 2.5) rappresenta un metodo d'orientamento pratico ed importante per lo *screening* ma non permette di stabilire una diagnosi certa d'infezione da HPV, tanto meno di CIN o carcinoma. Molteplici possono essere le cause di errore nel *Pap-test* sia nell'esecuzione del preparato che nell'interpretazione, resa sovente difficoltosa per la concomitante presenza di uno stato infiammatorio o di atrofia post-menopausale.

La **colposcopia** consente di localizzare le lesioni sia per l'esame istologico che per un eventuale trattamento locale. Le indicazioni per l'effettuazione della colposcopia sono riassunte nella Tab. 2.3. Essa trova applicazione non

| | IBRIDAZIONE E/O AMPLIFICAZIONE GENICA | | | | | | |
|---|---------------------------------------|--------|------|----------------|--------------------|---------|-------------------|
| | CITOL. | ISTOL. | DOT. | <i>In situ</i> | S. B. [^] | PCR | H.C. [°] |
| Sensibilità | + | ++ | +++ | ++ | ++ | ++++ | ++ |
| Specificità | + | ++ | + | ++ | ++/+++* | ++/+++* | ++ |
| Fattibilità | ++++ | +++ | ++ | ++ | + | +++ | ++ |
| [^] : Southern blotting [°] : Hybrid Capture System * : risultati variabili a seconda delle condizioni usate. | | | | | | | |

Tabella 2.2. Analisi comparativa di diverse metodiche per la ricerca di HPV in lesioni genitali.

| |
|--|
| <p>anomalie nel <i>Pap-test</i> <i>partners</i> multipli fumatrice assunzione di contraccettivi sin dalla più giovane età presenza di immunodepressione di qualsiasi origine presenza di condilomi o papillomi sia localizzati in sede genitale che non-genitale malattia di Bowen vulvare, papulosi bowenoide</p> |
|--|

Tabella 2.3. Indicazioni per la colposcopia in una giovane donna (18-30 anni).

solo a livello del collo dell'utero ma anche, e di regola nella stessa seduta, nella vagina (**vaginoscopia**) e nella vulva (**vulvosopia**). La sensibilità della tecnica è aumentata dalla previa colorazione col liquido di Lugol o dal trattamento con acido acetico. Nel caso di colorazione con **Lugol** le lesioni da HPV sono evidenziabili come aree prive di colorazione mentre l'**acido acetico** evidenzia le aree infette sotto forma di lesioni biancastre puntiformi, micropapillari od encefaloidi. Con questa procedura è praticamente possibile identificare tutte le CIN ma non effettuare la discriminazione tra lesioni a basso o ad alto grado di atipia. La stessa tecnica applicata nel maschio prende il nome di **peniscopia** e permette di evidenziare anche lesioni infracliniche: l'impiego di acido acetico infatti può rivelare la presenza di papule sul versante mucoso del prepuzio oppure di lesioni piane a contorni netti e con regolare punteggiatura vascolare.

Sebbene lo striscio citologico e la colposcopia rappresentino i mezzi più convenienti per la diagnosi di infezione da HPV, in quanto procedure non invasive che possono essere facilmente ripetute, la diagnosi di infezione dovrà essere convalidata dall'indagine istologica previa biopsia, colposcopicamente diretta. L'**esame istologico** rappresenta il metodo di riferimento, soprattutto per la sua capacità di evidenziare eventuali anomalie nella struttura epiteliale. La diagnosi di infezione da HPV si basa essenzialmente sull'individuazione dei **coilociti**, vale a dire cellule con un tipico alone perinucleare. Le caratteristiche istologiche integranti la diagnosi di **condiloma** sono rappresentate dall'**acantosi**, vale a dire l'iperplasia dello strato spinoso intermedio, dalla **paracheratosi**, ossia la formazione di uno strato precorneo su epitelii pluristratificati non-corneificati e dalla presenza di infiltrato infiammatorio cronico nel derma. La diagnosi di **displasia**, soprattutto di alto grado, si basa sul rilievo di un'architettura epiteliale in gran parte sovvertita per la moltiplicazione in superficie di cellule corneificate ossia con citoplasma differenziato (cioè cheratinizzato) e nuclei immaturi o decisamente maligni (discheratosi). Sono altresì presenti atipie cellulari sotto forma di pleomorfismo, ipercromia, multinuclearità.

I Papillomavirus sono difficilmente isolabili dalle lesioni ed a tutt'oggi non se ne è ottenuta la replicazione *in vitro*; non disponiamo altresì di saggi di tipizzazione sierologica. Pertanto la tipizzazione si deve avvalere di sofisticate indagini di biologia molecolare. Sono commercializzati vari *kits* che permettono l'identificazione virale tramite il riconoscimento, mediante sonde specifiche marcate con sostanze radioattive e non, di frammenti di DNA di HPV. Le tecniche usualmente utilizzate vanno dal più semplice **dot blot** (Fig. 2.6) a metodiche più complesse quali l'**ibridazione in situ** (Fig. 2.7) ed il **Southern blot** (Fig. 2.8) (Nuovo e Richart, 1989). Una recente variante della tecnica d'ibridazione molecolare è rappresentata dal sistema **Hybrid capture** in cui la sonda, marcata con una sostanza biotinilata, viene catturata da un anticorpo specifico quando ha legato il DNA virale nel campione in esame (Brown e al., 1993).

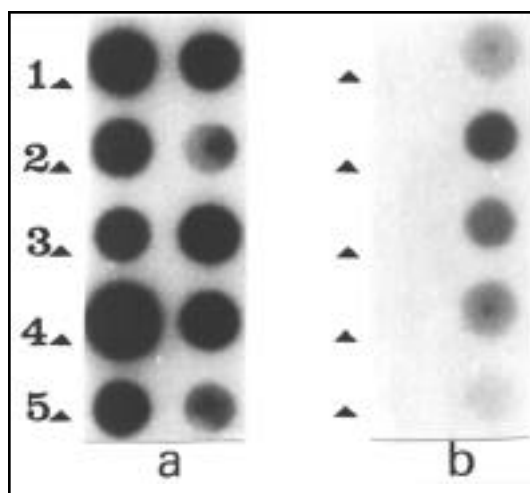


Figura 2.6. Dot blot di 10 campioni di DNA bioptici ottenuto con un apparato di filtrazione Minifold I (Schleicher and Schuell, West Germany): a) ibridazione dei campioni cervicali con una sonda corrispondente ad un frammento del cromosoma X marcato con fosforo radioattivo (^{32}P), per stimare la quantità totale di DNA deposta in ciascun pozzetto; b) ibridazione degli stessi campioni con una sonda mista fatta col DNA degli HPV dei tipi 6 e 11.

La tecnica comunque di più promettente impiego appare l'amplificazione genica mediante **Polymerase Chain Reaction (PCR)**, in quanto in grado di riconoscere, teoricamente, la presenza anche di una singola copia di genoma virale (Saiki e al., 1988). Questa tecnica, applicata in studi di tipizzazione virale ha mostrato una sensibilità nettamente più elevata rispetto alle altre tecniche ma tuttavia comporta non trascurabili problemi interpretativi (Burmer e al., 1990; Evander e al., 1992; Schiffman e al., 1991; van den Brule e al., 1992). Solo un adeguato *follow-up* può permettere una corretta interpretazione del significato clinico e prognostico del numero sorprendentemente elevato di infezioni latenti che vengono evidenziate.

La tipizzazione del virus a scopo prognostico non è necessaria qualora venga comunque presa la decisione di escindere o distruggere la lesione. Può invece essere utile, come *marker* di rischio, ad esempio in caso di lesione unica che si giudichi opportuno mantenere in osservazione ovvero in caso di diagnosi istologica dubbia, di condilomi piani o di CIN 1, che comporterà l'indicazione di un trattamento eradicante solo in presenza del riscontro di un tipo virale potenzialmente maligno.

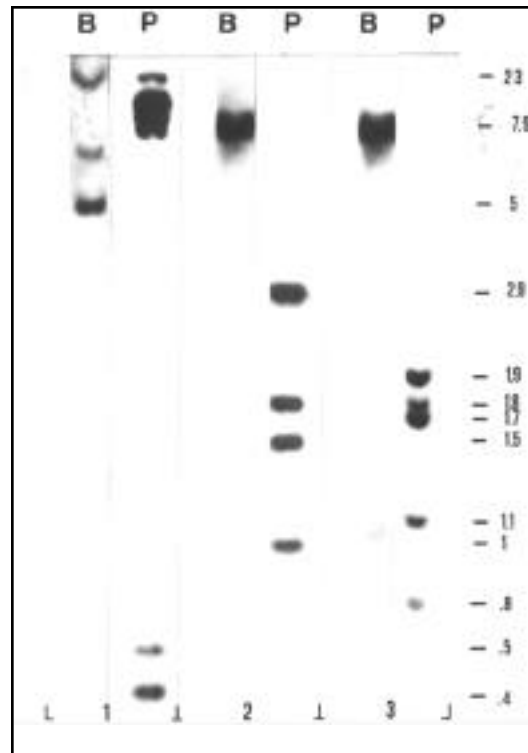


Figura 2.8. Southern blot di campioni bioptici digeriti con gli enzimi di restrizione BamHI (B) o PstI (P) risultati positivi alla sonda dell'HPV18 (1), dell'HPV16 (2) e dell'HPV11 (3).

2.1.4. Terapia

Numerosi approcci sono stati proposti per la terapia dei condilomi ma fondamentalmente le metodiche terapeutiche vengono suddivise in due categorie: **chirurgiche e farmacologiche**, il cui obiettivo finale è comunque lo stesso, vale a dire la distruzione localizzata del tessuto infettato (Tab. 2.4). Alle predette categorie va inoltre aggiunta una terza, più eterogenea comprendente l'impiego dell'**interferone** (alfa e beta), o di **immunomodulatori** (timopentina, timostimolina, isoprinosina, ecc.). A tale lista vanno aggiunti, per completezza d'informazione, anche l'impiego di ultrasuoni, dell'ipnosi e financo l'applicazione di succo di limone!

| | |
|----------------|---|
| CHIRURGICHE | Escissione Diatermocoagulazione Crioterapia Elettrocoagulazione Laser a CO ₂ |
| FARMACOLOGICHE | Podofilina 5-Fluorouracile Acido Tricloroacetico |
| ALTRE | Isoprinosina Immunomodulatori Interferone (alfa e beta) |

Tabella 2.4. Principali metodiche terapeutiche impiegate per l'HPV genitale.

Comunque l'approccio terapeutico all'infezione da HPV è generalmente frustrante in quanto doloroso, costoso e sostanzialmente inefficace (Stone, 1995) poiché di fatto nessuna delle terapie proposte è effettivamente in grado di eradicare l'infezione.

D'altra parte è da notare che alcuni tipi di lesione da HPV, fra cui la vulvite micropapillare e la microcondilomatosi, posseggono un'elevata probabilità di risoluzione spontanea (circa nel 70% dei casi) e spesso è sufficiente eliminare i microtraumi e le cause di flogosi locale per risolvere tali forme.

Nella sostanza, gli obiettivi della terapia della condilomatosi consistono nel miglioramento dei segni e dei sintomi e, nel caso di condilomi esofitici, nella loro eradicazione; pertanto il trattamento è principalmente sintomatico e "cosmetico". Vanno pertanto evitati i trattamenti associati a rilevanti effetti tossici ovvero che possano dar luogo a cicatrici. E' comunque importante identificare (se possibile) ed esaminare il/i *partners* del soggetto con infezione da HPV, che va reso edotto della sua potenziale infettività sessuale, controllabile con l'uso del preservativo. I CDC di Atlanta (1993) consigliano la **crioterapia** come terapia di scelta per i condilomi genitali esterni e perianali, in quanto non tossica, non richiede anestesia e, se ben eseguita, non dà esiti cicatriziali. Trattamenti alternativi topici sono considerati la **podofilina**, l'**acido tricloroacetico** e l'**elettrocauterizzazione**. Non viene consigliato l'impiego sistematico dell'**interferone** per i non trascurabili effetti collaterali, l'alto costo e la discutibile efficacia. La **laserterapia** e la terapia **chirurgica** convenzionale sono raccomandate solo in caso di condilomi molto estesi che non abbiano risposto alla crioterapia, in ragione del fatto che queste tecniche, più costose, non sono comunque in grado di escludere la possibilità di recidive.

In Europa le indicazioni terapeutiche sono differenti. Per lesioni uniche o multiple ma localizzate, si preferisce la **vaporizzazione con laser a CO₂** per l'estrema precisione e la rapida *restitutio ad integrum* che tale terapia consente. Peraltro permettendo la vaporizzazione dell'epitelio fino allo strato malpighiano, vale a dire ad una profondità di 1-1,2 mm, la laserterapia riduce notevolmente la carica virale; conseguentemente, la percentuale di recidive riscontrabile a dodici mesi con la laserterapia è bassa, dell'ordine del 15-20%, dato che fa preferire questa tecnica alla crioterapia, cui è associato un eccessivo numero di recidive. Per le lesioni floride vulvo-perineali è altresì consigliato un trattamento in prima istanza con **interferone per via sistemica**. Con tale approccio si potrà ottenere una riduzione volumetrica dei condilomi che quindi consentirà di attuare una laserterapia meno aggressiva sulla lesione residua. Nella pratica dei Paesi europei, la laservaporizzazione associata ad interferone per via sistemica appare anche il trattamento più efficace per le forme ostinatamente recidivanti. Trattamenti chimici che si basino sull'utilizzo di **applicazioni locali di podofilina** e **5-fluorouracile** appaiono indicate per le lesioni condilomatose vaginali diffuse.

Nell'ambito delle displasie, la terapia è sicuramente indicata solo nella CIN 3, con intervento di **isterectomia** per via vaginale o laparotomica nelle pazienti anziane o comunque senza progetto di gravidanza ovvero di **conizzazione a lama fredda** o con *laser* nelle donne in età fertile con progetto di gravidanza. Nel caso di CIN 1 o 2, i pareri sono tuttora discordanti. Alcuni Autori preferiscono effettuare l'**escissione con l'ansa termica** ovvero con **diatermocoagulatore** oppure con il laser a CO₂ mentre altri preferiscono mantenere la lesione sotto controllo in *follow-up*, atteggiamento giustificato da studi che hanno evidenziato come queste lesioni possano regredire spontaneamente in circa un terzo dei casi nell'arco di 28 mesi (Nasiell e al., 1986).

Capitolo III - Sindromi sistemiche

3.1. Introduzione

Anche se a localizzazione extragenitale, la **virus epatite** (da HBV e HCV) e la patologia correlata all'infezione da HIV rientrano a pieno titolo fra le MST. Nel determinismo di questa infezione infatti la **via di trasmissione sessuale** costituisce una rilevante caratteristica epidemiologica che ne giustifica l'interesse in questo ambito. Ciò non comporta naturalmente che i quadri clinici derivati da questa modalità di trasmissione siano differenti da quelli delle forme trasmesse per la via parenterale classica cui si sovrappongono pienamente e che pertanto non costituiranno oggetto di questa trattazione, che si limiterà invece ad analizzare gli aspetti epidemiologici.

3.2. L'infezione da HBV a trasmissione sessuale

Fra i virus agenti di MST "sistemiche" HBV si trasmette attraverso la via sessuale con una probabilità più elevata rispetto ad HCV ed anche ad HIV (Blumberg, 1990).

La prevalenza di portatori di HBV nella popolazione generale varia dallo 0,1-0,2% in Gran Bretagna, Scandinavia e U.S.A. a più del 3% in Grecia ed Italia Meridionale, raggiungendo il 10-15% in Africa ed Estremo Oriente (Olmos e al., 1990).

La possibilità di trasmissione sessuale dell'infezione da HBV è nota da tempo, evidenziata dall'elevata prevalenza che si riscontra in prostitute ed omosessuali ed in speciali gruppi "a rischio". In particolare negli **omosessuali** la prevalenza dell'infezione da HBV si stima circa del 40%, peraltro alcuni studi indicano valori anche superiori, quali ad esempio i dati di una casistica relativa ad una popolazione di omosessuali di New York, in cui si è riscontrata la positività per almeno un *marker* di HBV nel 51,1% dei soggetti (Bottinger e Christenson, 1990). Altre indagini sottolineano l'elevata correlazione con la promiscuità e l'omosessualità passiva, facendo ritenere la via omosessuale responsabile negli USA di circa un terzo di tutti i casi di epatite da virus B (Kane, 1990).

Per ciò che concerne la **trasmissione eterosessuale**, studi epidemiologici hanno evidenziato come la più elevata prevalenza dell'infezione da HBV sia significativamente correlata al sesso maschile e alla numerosità familiare. E' interessante notare che alcuni fattori biologici, quali l'elevato tenore della sideremia e ferritina, appaiono correlati ad una maggiore probabilità di sviluppare lo stato di portatore di HBV, condizione peraltro essenzialmente

influenzata dal tipo HLA e dallo stato immunitario del soggetto (Blumberg, 1990).

Comunque dal punto di vista epidemiologico, il fattore di rischio più evidente per la trasmissione dell'infezione appare la **promiscuità sessuale** espressa in termini di numerosità di *partners*. Infatti numerosi studi hanno evidenziato come, sia nei giovani (Tab. 3.1) che nei soggetti più maturi (Tab. 3.2), il numero di contatti risulti direttamente proporzionale ai livelli di sieroprevalenza dei *markers* di HBV, dato che si riscontra in tutte le categorie

| Popolazione | N. Partners | HBV+ (%) | Autore | Nazione |
|------------------|-------------|----------|---------------------|---------|
| pazienti con MST | <3 | 1 | Papaevangelou, 1983 | UK |
| | >3 | 18 | | |
| pazienti con MST | <5 | 6 | Alter, 1988 | USA |
| | >5 | 21 | | |
| studenti | <3 | 2 | Alter, 1988 | USA |
| | >3 | 14 | | |

Tabella 3.1. Prevalenza di infezione da HBV in eterosessuali giovani in relazione ai recenti trascorsi sessuali.

| Popolazione | N. Partners | HBV+ (%) | Autore | Nazione |
|------------------|--------------------|----------|---------------|----------|
| pazienti con MST | <5 | 9 | Baddour, 1988 | UK |
| | >5 | 30 | | |
| pazienti con MST | <50 | 5 | Alter, 1988 | USA |
| | >50 | 20 | | |
| studenti | <10 | 2 | Alter, 1988 | USA |
| | >10 | 7 | | |
| commercianti | non cont. occas. | 8 | Siebke, 1989 | Norvegia |
| marittimi | freq. cont. occas. | 15 | | |

Tabella 3.2. Prevalenza di infezione da HBV in eterosessuali maturi in relazione ai trascorsi sessuali della loro vita.

sociali e lavorative studiate (Alter, 1990). Questi dati appaiono ulteriormente avvalorati dalle osservazioni che sottolineano come i comportamenti sessuali siano strettamente correlati alla prevalenza di HBV, potendo questa raggiungere valori del 60-80% tra le prostitute (Alter, 1990). Osservazioni analoghe si riscontrano in casistiche italiane. In particolare, è stato osservato come nella popolazione generale il rischio di contrarre la malattia aumenti sensibilmente per i soggetti che riferiscono 2 o più *partners* sessuali per anno, con un *Odds Ratio* di 1,5 per i maschi e di 2,0 per le femmine ed un valore del 18% di Rischio Attribuibile (Pasquini, 1990).

Oltre al comportamento sessuale, un altro fattore correlato alla trasmissione sessuale di HBV è la **presenza di altre MST**, in particolare la sifilide. Secondo alcuni, questa correlazione avrebbe un rilievo anche maggiore rispetto alla promiscuità sessuale (Olmos e al., 1990).

Una possibile via "indiretta" di trasmissione sessuale in senso lato, di pertinenza in particolare dei Paesi in Via di Sviluppo, potrebbe infine essere legata ad alcuni insetti (*Cimex hemipterus*), che eliminano HBV con le feci dopo un pasto di sangue infetto, e che pertanto potrebbero infettare per via **transcutanea** il *partner* sessuale che dorme nello stesso letto (Blumberg, 1990).

3.3. L'infezione da HCV a trasmissione sessuale

Il virus responsabile dell'**epatite C** (HCV) è stato identificato in tempi relativamente recenti e riconosciuto come agente causale della maggior parte dei casi di epatite non-A, non-B. Studi sulla prevalenza di anticorpi anti-HCV hanno rivelato l'esistenza di alcuni gruppi ad "alto rischio", quali i **politrasfusi**, gli **emofilici**, i **dializzati** e i **tossicodipendenti** (van Doornum e al., 1991). In particolare, più del 70% di emofilici e tossicodipendenti sono stati riscontrati in alcune casistiche di portatori di HCV-Ab (McFarlane e al., 1990). Nei Paesi Industrializzati, fino al 1990, circa l'85-90% dei nuovi casi di epatite post-trasfusionale era attribuibile ad un'eziologia da HCV (Esteban e al., 1990).

La relativa novità della definizione eziologica dell'epatite C fa sì che non sia ancora del tutto chiarita l'entità del rischio di trasmissione sessuale dell'infezione anche se sembra deporre in tal senso il fatto che spesso non sono riconoscibili precisi eventi d'esposizione parenterale (Roman e al., 1990). Alcuni dati preliminari, in effetti, consentono di ritenere plausibile la via di trasmissione sessuale, quale ad esempio la frequente associazione di positività per HCV e contatti con *partner* ad "alto rischio", HIV-positivi o provenienti da zone ad elevata endemia (van Doornum e al., 1991) ovvero la prevalenza relativamente elevata di infezione (18%) tra i coniugi dei soggetti HCV-Ab-positivi (Kao e al., 1992). Tuttavia quest'ultimo dato non è stato confermato

in altre indagini (Kiyosawa e al., 1991; Wang e al., 1992). In uno studio trasversale francese, in cui è stata valutata la prevalenza di sieropositività in 15 coniugi con caso indice HCV-Ab-positivo, è stato riscontrato solo in tre casi un *partner* positivo e solo in un caso si potevano escludere precedenti situazioni ad alto rischio di esposizione al virus (Schouler e al., 1991). Altri studi hanno evidenziato solo un modesto incremento della prevalenza dell'infezione in prostitute (Chen e al., 1990). In conclusione si può ritenere che meno del 10% dei casi di infezione da HCV possa derivare dalla via di trasmissione sessuale (Alter e al., 1990). Su questo dato, tuttora controverso, sono state prospettate due possibili interpretazioni: 1) è verosimile che l'entità dell'inoculo per via sessuale sia molto basso e quindi comporti una modesta probabilità di trasmissione; 2) è possibile che la presenza di HCV-Ab non esprima necessariamente la presenza di HCV nel siero o nelle secrezioni genitali (van Doornum e al., 1991). In sostanza comunque appare accertato che esiste la possibilità di trasmissione sessuale di HCV sia pure con caratteristiche di bassa efficienza. Per ulteriormente chiarire questa rilevante problematica sono ancora necessari studi con l'impiego di *tests* più sensibili e specifici, quali la ricerca di HCV-RNA, i cui risultati preliminari, condotti in soggetti HIV-Ab-positivi, sembrano in effetti correlare il rischio di trasmissione sessuale, come anche materno-fetale, con la presenza di carica virale elevata (van Doornum e al., 1991; Novati e al., 1992).

3.4. L'infezione da HIV a trasmissione sessuale

Attualmente la diffusione dell'infezione da HIV ha assunto le caratteristiche di una vera pandemia. Stime del WHO del 1995 indicano in più di 20 milioni di casi adulti e in oltre 1,5 milioni di casi pediatrici il numero globale di casi di **infezione da HIV** nel mondo. La distribuzione regionale, molto differente nelle varie aree, è riportata nella Tab. 3.3. Come si può osservare, la maggior parte dei casi stimati è localizzata in regioni dove più elevata è la **promiscuità sessuale** ed invece pressoché irrilevante la tossicodipendenza per via endovenosa.

Alla stima di soggetti infetti corrisponde una consistente casistica di individui con AIDS conclamata. Al 30 giugno 1996 erano stati notificati 1.393.649 casi (WHO, 1996); tuttavia questa stessa organizzazione stima che alla stessa data, più di 6 milioni di adulti avessero sviluppato l'AIDS dall'inizio della pandemia, 4,5 milioni dei quali nell'Africa sotto-sahariana (UNAIDS e WHO, 1996). Per quanto riguarda la situazione italiana, al 30 giugno 1996 risultavano notificati per AIDS conclamata 34.174 soggetti (COA-ISS, 1996) ed un numero da 4 a 5 volte superiore di soggetti infetti da HIV.

In realtà la pandemia da HIV può essere rappresentata come un insieme di diverse **sotto-epidemie**, che si sviluppano secondo modalità diverse nei

differenti gruppi di popolazione. Di fatto, la diffusione dell'infezione ha subito nel tempo alcune importanti variazioni. Così, se la prevalenza totale dell'infezione è a tutt'oggi più elevata, in Italia, per la popolazione dei **tossicodipendenti** (Tabella 3.4), i nuovi casi sono per lo più riscontrati tra gli **eterosessuali a rischio**, verosimilmente perché da un lato si è giunti a saturazione del gruppo a rischio dei tossicodipendenti e dall'altro risulta più sensibilizzato alle pratiche di prevenzione quello degli omosessuali. Un aspetto centrale da definire e monitorare sembra essere pertanto quali siano, di fatto, i più importanti fattori favorevoli la trasmissione sessuale. Per quanto concerne

| Regione | N. Casi |
|-----------------------------|------------|
| Africa Sub-sahariana | 14.000.000 |
| America | 1.600.000 |
| USA | 780.000 |
| Sud-Est Asiatico | 4.800.000 |
| Europa e CSI* | 500.000 |
| Nord Africa e Medio Oriente | 200.000 |
| Pacifico | 48.000 |

*: Confederazione Stati Indipendenti.

Tabella 3.3. Distribuzione dei casi di infezione da HIV. Stima WHO al luglio 1996.

| Via di trasmissione | Maschi | Femmine | Totale | % |
|----------------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
| omo/bisessualità | 4878 | 0 | 4878 | 14.3 |
| tossicodipendenza | 17459 | 4416 | 21875 | 64.0 |
| td*+omo/bisessualità | 727 | 0 | 727 | 2.1 |
| emofilia | 274 | 0 | 274 | 0.8 |
| trasfusioni | 216 | 149 | 365 | 1.1 |
| eterosessualità | 2132 | 2031 | 4163 | 12.2 |
| non determinata | 1376 | 516 | 1892 | 5.5 |
| TOTALE | 27062 | 7112 | 34174 | 100.0 |

* : tossicodipendenza.

Tabella 3.4. Distribuzione dei casi di AIDS in adulti al 30/6/96 in Italia.

il sesso, in Africa, dove la prevalenza dell'infezione in certe popolazioni varia dal 60 al 85% (Kreiss e al., 1986; van de Perre e al., 1985; Simonsen e al., 1990) e vi è un'uguale distribuzione dei casi di AIDS tra i due sessi, la popolazione di particolare rischio è rappresentata in sequenza dalle prostitute, dai clienti di prostitute (in particolare camionisti) e dalle mogli e *partners* femminili, sovente multiple, di questi. Circa l'efficienza della trasmissione uomo-donna o viceversa, la presenza di HIV nello sperma è accertata ma variabile per concentrazione e per localizzazione, ossia se associato alle cellule o libero; soprattutto non sono ancora stati chiariti l'effettiva rilevanza e l'eventuale ruolo dei complessi HIV-spermatozoi, da alcuni messi in discussione (Anderson, 1992; Scofield, 1992; Pudney, 1990). D'altra parte, vi sono dati epidemiologici che sottolineano la maggiore facilità di contagio da uomo a donna piuttosto che da donna a uomo. Da alcuni studi in Italia emergerebbe una efficienza di almeno tre volte superiore della trasmissione da uomo a donna. E' probabile che la trasmissione dell'infezione per via sessuale sia direttamente influenzata da **fattori anatomici**, quali la maggiore superficie esposta dell'apparato genitale femminile rispetto a quello maschile, la maggior resistenza superficiale di quest'ultimo (in assenza di lesioni) e la più protratta esposizione alle secrezioni infette da parte della donna (Nicolosi e D'Arminio Monforte, 1992). Peraltro la pratica di rapporti sessuali durante il **flusso mestruale** incrementa il rischio di trasmissione sia da donna a uomo, per l'esposizione di quest'ultimo al sanguinamento, che da uomo a donna, poiché in tale periodo l'apparato genitale femminile presenta a livello della mucosa un elevato numero di linfociti e macrofagi, potenziali *targets* e *recevoirs* di HIV (Musicco, 1992). D'altra parte, la presenza di lesioni genitali dovute ad altre MST riporta al problema delle **coinfezioni**. Al riguardo è stato dimostrato un aumento di circa il doppio del rischio di infezione da HIV tra i soggetti con sifilide, sia omosessuali che prostitute (Stamm e al., 1988; Moss e Kreiss, 1990). Dati analoghi emergono da studi relativi a soggetti con ulcera molle (Greenblatt e al., 1988; Cameron e al., 1989), con lesioni erpetiche (Holmberg e al., 1988) o con infezione da HPV (Quinn e al., 1988; Lang e al., 1987). Meno evidente, ma comunque probabile, appare la correlazione con l'infezione da *Chlamydia trachomatis* e la gonorrea (Plummer e al., 1991). Vari sono i fattori per cui la presenza di altre MST può favorire l'infezione da parte di HIV. Fondamentalmente la presenza di lesioni favorisce il contatto con il virus, per la presenza in questa sede di infiltrato linfocitario e macrofagico (bersagli, serbatoi e vettori di HIV); d'altra parte la stimolazione antigenica operata da altri agenti di MST è verosimilmente in grado d'indurre l'attivazione di cellule infette da HIV e quindi un incremento della contagiosità del soggetto infetto. Anche le modalità con cui si esplica l'atto sessuale rivestono un ruolo rilevante; ad esempio i **rapporti anali ricettivi** configurano certamente un rischio maggiore rispetto a quelli vaginali, fattore che giustifica, tra l'altro, l'ampia diffusione dell'infezione tra gli omosessuali.

Capitolo IV - Prevenzione delle MST

4.1. Settori disciplinari coinvolti

Le MST rappresentano un campo di interazione di numerose discipline medico-scientifiche. Tradizionalmente la competenza delle malattie veneree è stata dermato-venereologica. Oggi, tuttavia, l'importanza epidemiologica e clinico-prognostica delle MST sistemiche od extragenitali o comunque non esclusivamente ad espressività cutaneo-mucosa e localizzazione genitale comporta l'esigenza di un coinvolgimento di altri specialisti clinici fra cui l'infettivologo, il ginecologo e l'urologo.

La microbiologia, la virologia e le biotecnologie sono essenziali per lo sviluppo delle tecniche sofisticate richieste dalla diagnostica e dal monitoraggio terapeutico delle patologie correlate ai molteplici agenti eziologici emergenti, in primo luogo virali.

La rilevanza dei fenomeni socio-culturali e psicologici connessi alle MST impone infine il coinvolgimento di esperti in scienze del comportamento e sociali.

4.2. Principi generali

La prevenzione delle MST, in particolare, un **approccio multidisciplinare** che spazia in vari ambiti, da quello clinico-diagnostico e terapeutico a quello della sanità pubblica, cui anche fanno riferimento i vari documenti tecnici del WHO. Le attività operative si realizzano essenzialmente **nell'informazione, nell'educazione sanitaria e sessuale, nel counselling** e sono dirette ad indurre un corretto comportamento igienico e sessuale, obiettivo fondamentale della prevenzione. Strategia prioritaria dell'educazione sanitaria è certamente, anche se non soltanto, la diffusione dell'uso di metodi contraccettivi e preventivi di barriera, quali il *condom*, principale strumento profilattico nei confronti delle MST in generale. L'efficacia di tale approccio è stata ripetutamente dimostrata. Basti ricordare, a titolo di esempio, il declino dell'incidenza di MST quali gonorrea e sifilide (e delle relative infezioni connatali) nell'epoca immediatamente successiva all'insorgenza dell'epidemia da HIV e alla conseguente enfaticizzazione dell'importanza della prevenzione nella popolazione "a rischio" (Judson, 1990). Nei confronti di patologie per cui non è tuttora disponibile alcuna terapia efficace o comunque risolutiva, quali l'AIDS, la virus epatite e l'herpes genitale, la prevenzione resta infatti l'unica arma realmente efficace.

In tutti i casi il nucleo più diretto e centrale della prevenzione è rappresentato dal *counselling* individuale e dall'educazione ai comportamenti sessuali.

In generale le linee guida dell'educazione sanitaria dovranno considerare anche ambiti specifici collaterali di riduzione del danno quali la lotta alla tossicodipendenza, l'uso di siringhe personali ovvero il miglioramento delle conoscenze sui metodi di disinfezione e sterilizzazione anche nei casi di piccoli interventi chirurgici. Tale approccio, sia pure non indirizzato specificamente alla prevenzione delle MST, ha comunque un forte impatto sulla prevalenza delle infezioni da HBV, HCV e HIV, cui si deve ascrivere un forte potenziale di trasmissibilità sessuale.

Per la maggior parte delle MST la **diagnosi precoce** ed il corretto **trattamento chemioterapico** dei casi conclamati, riducendo la durata della malattia ed il numero dei soggetti potenzialmente trasmettitori, rappresentano strumenti di controllo altamente efficaci. Il problema dei *partners* "portatori", normalmente asintomatici, rappresenta un punto nodale della epidemiologia delle MST, in quanto fonte del perpetuarsi dell'infezione. A questo proposito si deve sottolineare la fondamentale importanza del *contact tracing* e del sistematico trattamento combinato di entrambi i *partners*, quando identificati.

Per quanto riguarda le MST sostenute da agenti batterici è possibile ipotizzare anche interventi di **chemioprolifassi**. Questo approccio appare peraltro giustificato soltanto nel caso di un elevato rischio di infezione mentre il ricorso sistematico rischierebbe di favorire l'emergenza di resistenze batteriche, frequenti per alcuni agenti MST quale ad esempio *Neisseria gonorrhoeae*. Appare invece del tutto razionale la proposta di un intervento **chemioprolifattico post-esponenziale**, da associare sempre al trattamento del *partner* infettante (caso indice).

La via preventiva ottimale è fondata, anche per le MST, sull'impiego di **vaccini**. La proficuità di tale soluzione è stata convalidata dalla recente introduzione della vaccinazione contro HBV, sicura e ben tollerata, di costi contenuti, che già ha dimostrato di giocare un ruolo decisivo nella limitazione della diffusione di questa malattia (Andrè, 1990; Kane e al., 1990; Judson, 1990). Altri vaccini, che verosimilmente potranno rappresentare il cardine della strategia preventiva per le MST, sono preconizzabili a medio (contro HSV, *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*) o lungo termine (contro HCV e HIV). Varie proposte di tali vaccini, infatti, frutto nella maggior parte dei casi delle biotecnologie e dell'ingegneria genetica, sono già in fase di studio e sperimentazione nell'uomo.



Figura 1.1. Ulcera sifilitica (lesione primaria) della verga. Si noti la presenza di essudato sieroso e di margini netti e sopraelevati, induriti alla palpazione.

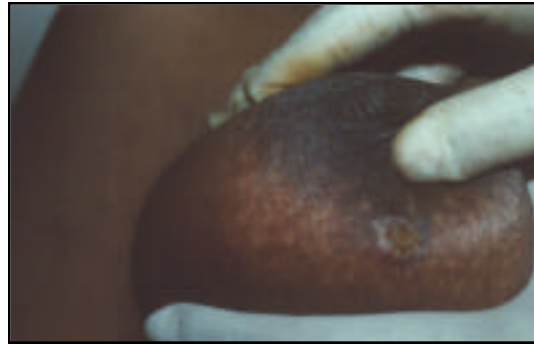


Figura 1.2. Sifilide secondaria. Lesione papulo-erosiva della mammella.



Figura 1.4. Herpes genito-inguinale. Evidenti differenti stadi dell'evoluzione naturale dell'eruzione, da forme vescicolose confluenti a grappolo (regione inguinale e scroto) a lesioni erosive (verga).

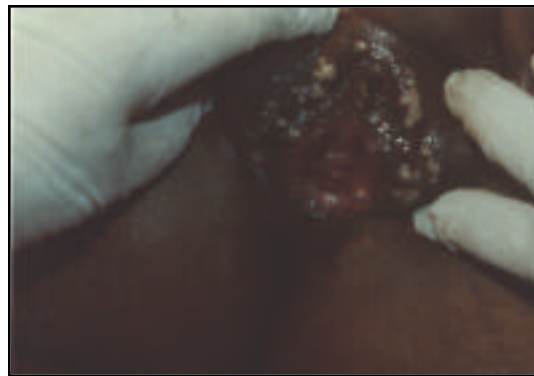


Figura 1.5. Herpes vulvare. Evidenti lesioni multiple in forma pustolosa frammiste a placche saniose in sede di erosione delle vescicole.

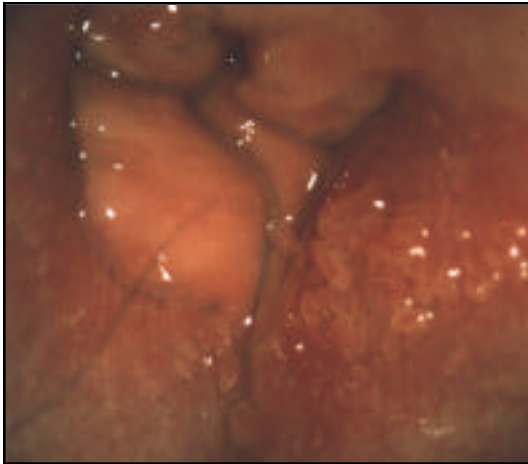


Figura 2.1. Infezione da Papillomavirus. Indagine colposcopica: microcondilomatosi diffusa all'introito vaginale.

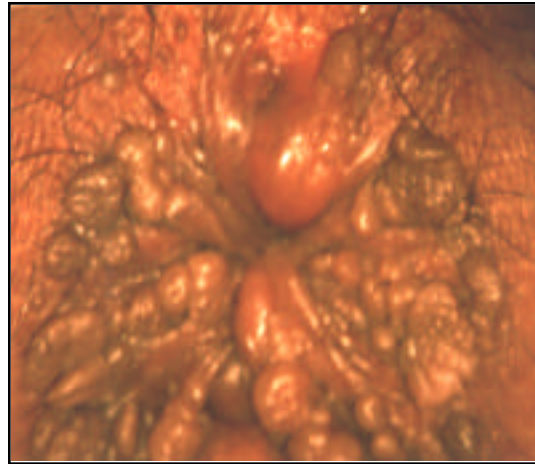


Figura 2.2. Infezione da Papillomavirus. Indagine anoscopica: condilomatosi peri-anale.



Figura 2.3. Infezione da Papillomavirus. Condilomatosi perianale piana e diffusa.



Figura 2.4. Infezione da Papillomavirus. Condiloma acuminato localizzato al solco balano-prepuziale.

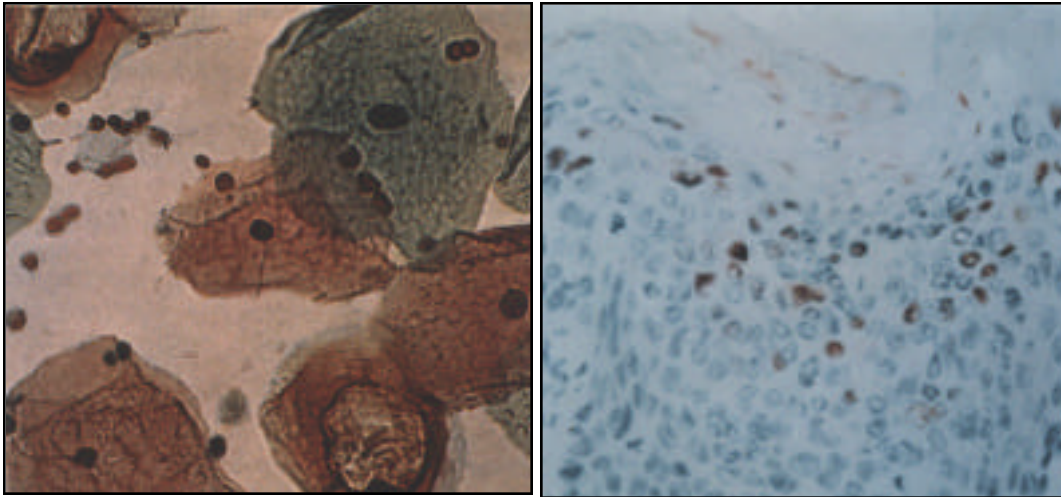


Figura 2.5. Striscio vaginale. Elementi epiteliali con alterazioni coilocitiche (preparato secondo la tecnica di Papanicolaou, 500x).

Figura 2.7. Biopsia di un carcinoma in situ cervicale positivo ad una sonda biotinizzata dell'HPV16 mediante ibridazione in situ.

Bibliografia

Capitolo I

- Alderete J.F. e Baseman J.B.: Surface characterization of virulent *Treponema pallidum*. *Infection Immun.*, 1980; 30: 814-820.
- Aurelian L.: Herpes simplex virus type 2 and cervical cancer. *Clin. Dermatol.*, 1984; 2: 90-99.
- Bromberg K. e al.: Diagnosis of congenital syphilis by combining *Treponema pallidum* specific IgM detection with immunofluorescent antigen detection for *Treponema pallidum*. *J. Infect. Dis.*, 1993; 168: 238-242.
- Cameron I.R. e McNab J.C.M.: Transformation studies using defined fragments of Herpes simplex virus type 2. Nahmias A.J., Dowdle W.R. and Schinazi R.F. Eds., New York, 1980, pp 634-650.
- CDC: Primary and secondary syphilis, United States, 1981-1990. *MMWR*, 1991; 40: 314-323.
- CDC: Revision of the CDC surveillance case definition of AIDS. *MMWR*, 1987; 14: 36-51.
- CDC: 1993 sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR.*, 1993; 42: 22-26.
- Chapel T.A.: Primary and secondary syphilis. *Cutis*, 1984; 33: 47-53.
- Ciraru-Vignerone R. e al.: Prescribing acyclovir in late pregnancy: a new protocol for the prevention of herpes in at risk neonate. *La Press Méd.*, 1987; 16: 128-133.
- Clark J.W. e al.: Effects of actinospectacin (Trobacin) in experimental syphilis in the rabbit II. In subclinical incubation syphilis. *Br. J. Vener. Dis.*, 1964; 40: 53-54.
- Cone R.W. e al.: Frequent detection of genital herpes simplex virus DNA by polymerase chain reaction among pregnant women. *JAMA*, 1994; 272: 792-796.

- Dowdle W.R. e al.: Association of antigenic types of herpes virus hominis with site of viral recovery. *J. Immunol.*, 1987; 104: 289-295.
- Ehrlich K.S. e al.: Acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *New Engl. J. Med.*, 1989; 320: 293-296.
- Eyraud B., Blanc B.: Genital herpes. *Derm. Prat.*, 1989; 43: 1-5.
- Goeman J. e al.: Similar serological response to conventional therapy for syphilis among HIV-positive and HIV-negative women. *Genitourin. Med.*, 1995; 71: 275-279.
- Harawi S.J., Kurban A.: The skin in pathology and pathophysiology of AIDS and HIV-related diseases. Chapman and Hale Medical Eds, New York, 1989, pp 269-299.
- Hensleigh P.A., Nguyen L.K.: Genital herpes simplex virus. Springer-Verlag Eds, New York, 1994, pp 50-91.
- Hutchinson C.M. e al.: Altered clinical presentation of early syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann. Intern. Med.*, 1994; 121: 94-100.
- Hutto C. e al.: Intrauterine herpes simplex virus infection. *J. Pediatr.*, 1987; 110: 97-101.
- Jackman J.D., Radolf J.D.: Cardiovascular syphilis. *Am. J. Med.*, 1989; 87: 425-433.
- Janier M. e al.: Male genital ulcerations in Paris (France): absence of correlation between clinical aspects and microbiological data. *Genitourin. Med.*, 1990; 66: 43-46.
- Jensen J.R., From E.: Alterations in T lymphocytes and T lymphocytes subpopulations in patients with syphilis. *Br. J. Vener. Dis.*, 1982; 58: 18-22.
- Kirsch M.S., Schooley R.T.: Resistance to antiviral drugs: the end of innocence. *New Engl. J. Med.*, 1989; 320: 313-314.
- LaGuardia K.D. e al.: Genital ulcer in women infected with human immunodeficiency virus. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1995; 172: 553-562.

- Lefevre J.C. e al.: False positive reactions occurring with Captia Syphilis G EIA in sera from patients with Lyme disease. *Genitourin. Med.*, 1992; 68: 142-145.
- Malone J.L. e al.: Syphilis and neurosyphilis in a human immunodeficiency virus type-1 seropositive population: evidence for frequent serologic relapse after therapy. *Am. J. Med.*, 1995; 99: 55-63.
- McGrath B.J., Newman C.L.: Genital herpes simplex infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Pharmacotherapy*, 1994; 14: 529-542.
- Mertz G.J. e al.: Frequency of acquisition of first-episode genital infection with herpes simplex virus from asymptomatic source contacts. *Sex Transm. Dis.*, 1985; 12: 33-39.
- Moore H.L. e al.: Preclinical toxicology studies with acyclovir: teratologic, reproductive and neonatal tests. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 1983; 3: 560-568.
- Morel P., Janier M.: Neurosyphilis, question sans réponse. *Rev. Eur. Dermatol. MST* 1990; 2: 572-576.
- Norgard M.V.: Clinical and diagnostic issues of acquired and congenital syphilis encompassed in current syphilis epidemic. *Curr. Op. Infect. Dis.*, 1993; 6: 9-16.
- Ocadiz R. e al.: High correlation between molecular alterations of c-myc oncogene and carcinoma of the uterine cervix. *Cancer Res.*, 1987; 47: 4173-4177.
- OMS: Rapport d'un group d'étude. Prise en charge de patients atteints de maladies sexuellement transmissibles. OMS. Série de rapports techniques 810, Genève 1991.
- Park M. e al.: Detection of Herpes simplex type 2 DNA restriction fragments in human cervical carcinoma tissue. *EMBO J.*, 1983; 2: 1029-1034.
- Raab B.: Genital herpes in sexually transmitted diseases. Churchill Livingstone Ed., London, 1986, pp 126-150.
- Ramel L.F. e al.: Ulcérations génitales masculines à Paris: épidémiologie, clinique, étiologie à propos de 75 cas. *Rev. Eur. Dermatol. MST*, 1989; 3: 151-158.

- Reichman R.C. e al.: Treatment of recurrent genital herpes simplex infections with oral acyclovir. *JAMA*, 1984; 252: 2103-2107.
- Roizman B. e al.: The molecular basis of viral replication. Perez Bercoff Ed., New York, 1987, pp 517-546.
- Romanowski A. e al.: Detection of *Treponema pallidum* by a fluorescent monoclonal antibody test. *Sex Transm. Dis.*, 1987; 14: 156-159.
- Sanchez P.J. e al.: Congenital syphilis associated with negative results of maternal serological tests at delivery. *Am. J. Dis. Child.*, 1991; 145: 967-969.
- Sanchez P.J. e al.: Evaluation of molecular methodologies and rabbit infectivity tests for the diagnosis of congenital syphilis and neonatal central nervous system invasion by *Treponema pallidum*. *J. Infect. Dis.*, 1993; 167: 148-157.
- Simon R.P.: Neurosyphilis. *Arch. Neurol.*, 1985; 42: 606-613.
- Stoll B.J. e al.: Clinical and serologic evaluation of neonates for congenital syphilis: a continuing diagnostic dilemma. *J. Infect. Dis.*, 1993; 167: 1093-1099.
- Stone K.M. e al.: National surveillance for neonatal herpes simplex. *Sex Transm. Dis.*, 1989; 16: 152-156.
- Su S.J. e al.: Comparative studies of types 1 and 2 herpes simplex virus infection of cultured normal keratinocytes. *J. Clin. Pathol.*, 1995; 48: 75-9.

Capitolo II

- Brown D.R. e al.: Analysis of human papillomavirus types in exophytic condylomata by hybrid capture and Southern blot techniques. *J. Clin. Microbiol.*, 1993; 31: 2667-2673.
- Barbosa M.S., Schlegel R.: The E6 and E7 genes of HPV 18 are sufficient for inducing two stage *in vitro* transformation of human keratinocytes. *Oncogene*, 1989; 4: 1529-1532.
- Barnes W. e al.: Possible prognostic significance of human papillomavirus type in cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, 1988; 29: 267-273.
- Burmer G.C. e al.: Comparative analysis of human papillomavirus detection by polymerase chain reaction and Virapap/Viratype kits. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1990; 94: 554-560.
- Caubel P. e al.: Lesion cervico-vaginales a PVH. *Epidemiologie chez les femes seropositives pour le VIH. La Press Méd.*, 1989; 18: 1239-1242.
- CDC: 1993 sexually transmitted disease treatment guidelines. *MMWR*, 1993; 42: 83-91.
- Chellappan S. e al.: Adenovirus E1A, simian virus 40 tumor antigen and human papillomavirus E7 protein share the capacity to disrupt the interaction between transcription factor E2F and the retinoblastoma gene product. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1992; 89: 4549- 4553.
- De Schryver A., Meheus A.: Epidemiology of sexually transmitted diseases: the global picture. *WHO Bull.*, 1990; 68: 639-654.
- Dyson N. e al.: The human papillomavirus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science*, 1989; 243: 934-937.
- Evander M. e al.: Comparison of a one-step and a two-step polymerase chain reaction with degenerate general primers in a population-based study of human papillomavirus infection in young swedish women. *J. Clin. Microbiol.*, 30: 987-992.
- Lorincz A.T. e al.: Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet. Gynecol.*, 1992; 79: 328-337.

- Matsukura T., Sugase M.: Identification of genital human papillomaviruses in cervical biopsy specimens: segregation of specific virus types in specific clinicopathologic lesions. *Int. J. Cancer*, 1995; 61: 13-22.
- Monsonogo J.: Infections anogénital à papillomavirus humain (HPVs). In: *Maladies sexuellement transmissibles*. Siboulet A., Coulaud J.P. Eds., Paris 1991, pp 221-244.
- Mounts P. e al.: Viral etiology of juvenile and adult onset squamous papilloma of the larynx. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1982; 79: 5425-5429.
- Nasiell K. e al.: Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obst. Gynecol.*, 1986; 5: 665-669.
- National Cancer Institute Workshop: The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *JAMA*, 1989; 262: 931-934.
- Nuovo G.J., Richard R.M.: A comparison of slot blot, Southern blot, and in situ hybridization analyses for human papillomavirus DNA in genital tract lesions. *Obstet. Gynecol.*, 1989; 64: 673-678.
- Orth G. e al.: Characterization of two types of human papillomaviruses in lesions of epidermodysplasia verruciformis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1978; 75: 1537-1540.
- Pirisi L. e al.: Transformation of human fibroblasts and keratinocytes with human papillomavirus type 16 DNA. *J. Virol.*, 1987; 61: 1061-1066.
- Saiki R.K. e al.: Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*, 1988; 239: 487-491.
- Schiffmann M.H. e al.: Comparison of Southern blot hybridization and polymerase chain reaction methods for the detection of human papillomavirus DNA. *J. Clin. Microbiol.*, 1991; 29: 573-577.
- Schiffmann M.H. e al.: Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1993; 85: 958-964.
- Schlegel R. e al.: Quantitative keratinocyte assays detects two biological activities of human papillomavirus DNA and identifies viral types associated with cervical carcinoma. *EMBO J.*, 1988; 7: 3181-3187.

- Smotkin D.: Virology of human papillomavirus. *Clin. Obst. Gynaecol.*, 1989; 32: 117-126.
- Stone M.K.: Human papillomavirus infection and genital warts: update on epidemiology and treatment. *Clin. Infect. Dis.*, 1995; 20: S91-97.
- Syrjanen S. e al.: Colposcopy, punch biopsy, *in situ* DNA hybridization and the polymerase chain reaction in searching for genital human papillomavirus (HPV) infections in women with normal Pap smears. *J. Med. Virol.*, 1990; 31: 259-266.
- van den Brule A.J.C. e al.: General primer polymerase chain reaction in combination with sequence analysis for identification of potentially novel human papillomavirus genotypes in cervical lesions. *J. Clin. Microbiol.*, 1992; 30: 1716-1721.
- Werness B.A. e al.: Association of human papillomavirus type 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science*, 1990; 248: 76-79.
- Willet G.D. e al.: Correlation of the histologic appearance of intraepithelial neoplasia of the cervix with human papillomavirus types. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 1989; 8: 18-25.
- zur Hausen H. e al.: Attempts to detect virus-specific DNA sequences in human tumors: I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human warts. *Int. J. Cancer*, 1974; 13: 650-656.
- zur Hausen H.: The role of papillomaviruses in anogenital cancer. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1990; 69: 107-111.

Capitolo III

- Alter M.J.: Heterosexual activity: A leading risk factor in the transmission of hepatitis B. In: Hepatitis B. A sexually transmitted disease in heterosexuals. Piot P., André F. Eds., Amsterdam 1990, pp 17-22.
- Alter M.J. e al.: Risk factors for the acute non-A non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection. JAMA, 1990; 264: 2231-2235.
- Anderson D.J.: Mechanism of HIV-1 transmission via semen. In: Atti della "Prima giornata italiana di studio sulla trasmissione eterosessuale dell'HIV", Milano, 1 dicembre 1992, pp 17-18.
- Bottiger M., Christenson B.: Heterosexual transmission of hepatitis B in Sweden. In: Hepatitis B. A sexually transmitted disease in heterosexuals. Piot P., André F. Eds., Amsterdam 1990, pp 71-74.
- Blumberg B.S.: Sex-related aspects of hepatitis B infection and its consequences. In: Hepatitis B. A sexually transmitted disease in heterosexuals. Piot P., André F. Eds., Amsterdam 1990, pp 3-8.
- Cameron D.W. e al.: Female to male transmission of human immunodeficiency virus type 1: risk factors for seroconversion in men. Lancet, 1989; ii: 403-407.
- Chen D.S. e al.: Hepatitis C virus infection in an area hyperendemic for hepatitis B and chronic liver disease: the Taiwan experience. J. Infect. Dis., 1990; 162: 817-822.
- COA-ISS: Aggiornamento dei casi di Aids conclamato notificati in Italia al 30 giugno 1996. Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS, Ministero della Sanità, 1996.
- Esteban J.I. e al.: Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a study of transfusion-associated hepatitis. New Engl. J. Med., 1990; 323: 1107-1112.
- Greenblatt R.M. e al.: Genital ulceration as a risk factor for human immunodeficiency virus infection. A.I.D.S., 1988; 2: 47-50.
- Holmberg S.D. e al.: Prior Herpes Simplex Virus type 2 infection as a risk factor for HIV infection. JAMA, 1988; 259: 1048-1050.

- Kane M.A.: Modes of hepatitis B transmission in low endemicity countries. In: Hepatitis B. A sexually transmitted disease in heterosexuals. Piot P., André F. Eds., Amsterdam 1990, pp 9-16.
- Kao J.H. e al.: Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: the important role of infections between spouses. *J. Infect. Dis.*, 1992; 166: 900-903.
- Kiyosawa K. e al.: Intrafamilial transmission of hepatitis C virus in Japan. *J. Med. Virol.*, 1991; 33: 114-116.
- Kreiss J.K. e al.: AIDS virus infection in Nairobi prostitutes: spread of the epidemic to East Africa. *New Engl. J. Med.*, 1986; 314: 414-418.
- Lang W. e al.: Clinical, immunologic and serologic findings in men at risk for acquired immunodeficiency syndrome: the San Francisco men's health study. *JAMA*, 1987; 257: 326-330.
- McFarlane I.G. e al.: Hepatitis C virus antibodies in chronic active hepatitis: pathogenetic factor or false-positive results? *Lancet*, 1990; 335: 754-757.
- Moss G.B., Kreiss J.K.: The interrelationship between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. *Med. Clin. North Am.*, 1990; 74: 1647-1660.
- Musicco M.: Quali comportamenti sessuali possono modificare il rischio di trasmissione? Atti della "Prima giornata italiana di studio sulla trasmissione eterosessuale dell'HIV", Milano, 1 dicembre 1992, pp 57-64.
- Nicolosi A., D'Arminio Monforte A.: E' differente l'efficienza della trasmissione sessuale da uomo a donna rispetto a quella da donna a uomo? Atti della "Prima giornata italiana di studio sulla trasmissione eterosessuale dell'HIV", Milano, 1 dicembre 1992, pp 23-30.
- Novati R. e al.: Transmission of hepatitis C: sexual, vertical or exclusively blood-borne? *Hepatology*, 1992; 16: 1497-1499.
- Olmos L. e al.: Epidemiologic study of the seroprevalence of hepatitis B in patients with sexually transmitted diseases. In: Hepatitis B. A sexually transmitted disease in heterosexuals. Piot P., André F. Eds., Amsterdam 1990, pp 51-58.
- Plummer F.A. e al.: Cofactors in male female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J. Infect. Dis.*, 1991; 163: 233-239.

- Pudney J.: Caveats associated with identifying HIV using transmission electron microscopy. In: Heterosexual transmission of AIDS. Alexander N.J. e al. Eds., New York, 1990, pp 167-180.
- Quinn T.C. e al.: Human immunodeficiency virus infection among women attending clinics for sexually transmitted diseases. *New Engl. J. Med.*, 1988; 318: 197-203.
- Roman C. e al.: Ig/EBP: an ubiquitously expressed immunoglobulin enhancer binding protein that is similar to C/EBP and heterodimerizes with C/EBP. *Gene Dev.*, 1990; 4: 1404-1415.
- Schouler L. e al.: Possibilité de transmission du virus de l'hépatite C par voie sexuelle. *La Press Méd.*, 1991; 20: 1886-1888.
- Scofield V.L.: Sperm as vectors and cofactor for HIV-1 transmission. *J. Nih. Res.*, 1992; 4: 105-111.
- Simonsen J.N. e al.: HIV infection among lower socioeconomic strata prostitutes in Nairobi. *A.I.D.S.*, 1990; 4: 139-144.
- Stamm W.E. e al.: The association between genital ulcer disease and acquisition of HIV infection in homosexual men. *JAMA*, 1988; 260: 1429-1433.
- UNAIDS E WHO: The status and trends of the global HIV/AIDS pandemic. Final report. Vancouver July 7-12, 1996.
- van de Perre P. e al.: Female prostitute: a risk group for infection with human T-cell lymphotropic virus type III. *Lancet*, 1985; ii: 524-526.
- van Doornum C. e al.: Prevalence of Hepatitis C virus infections among heterosexuals with multiple partners. *J. Med. Virol.*, 1991; 35: 22-27.
- Wang J.T. e al.: Hepatitis C Virus RNA in saliva of patients with posttransfusional hepatitis and low efficiency of transmission among spouses. *J. Med. Virol.*, 1992; 36: 28-31.
- WHO: AIDS global data. The current global situation of the HIV/AIDS pandemy. *WER*, 1996; 71: 205-212.

Capitolo IV

Andrè F.E.: Prevention of hepatitis B infection. In: Hepatitis B. A sexually transmitted disease in heterosexuals. Piot P., Andrè F. Eds., Amsterdam, 1990, pp 89-94.

Carosi G. e al.: Le infezioni da *Chlamydia trachomatis*. In: Le infezioni in Ostetricia e Ginecologia. Guaschino S. Ed, Padova, 1995, pp 13-44.

Judson F.N.: Control of sexual transmission of hepatitis B virus infection. In: Hepatitis B. A sexually transmitted disease in heterosexuals. Piot P., Andrè F. Eds., Amsterdam, 1990, pp 101-104.

Kane M.A. e al.: Hepatitis B in 1990. Where are we and where are we going? The WHO programme for control of viral hepatitis. In: Hepatitis B. A sexually transmitted disease in heterosexuals. Piot P., Andrè F. Eds., Amsterdam, 1990, pp 95-100.

Indice

| | |
|--|--------|
| Editoriale | pag. 3 |
| Elenco abbreviazioni e sigle | » 5 |
| Capitolo I - Sindromi ulcerative | » 7 |
| 1.1 Sifilide | » 7 |
| 1.1.1 Etiopatogenesi | » 7 |
| 1.1.2 Quadri clinici | » 8 |
| 1.1.3 Diagnosi | » 12 |
| 1.1.4 Terapia | » 15 |
| 1.2 Infezioni da Herpes simplex | » 17 |
| 1.2.1 Etiopatogenesi | » 17 |
| 1.2.2 Quadri clinici | » 19 |
| 1.2.3 Diagnosi | » 21 |
| 1.2.4 Terapia | » 24 |
| Capitolo II - Sindromi proliferative | » 26 |
| 2.1 Infezioni da Papillomavirus | » 26 |
| 2.1.1 Etiopatogenesi | » 26 |
| 2.1.2 Quadri clinici | » 28 |
| 2.1.3 Diagnosi | » 30 |
| 2.1.4 Terapia | » 33 |
| Capitolo III - Sindromi sistemiche | » 36 |
| 3.1 Introduzione | » 36 |
| 3.2 Infezione da HBV a trasmissione sessuale | » 36 |
| 3.3 L'infezione da HCV a trasmissione sessuale | » 38 |
| 3.4 L'infezione da HIV a trasmissione sessuale | » 39 |
| Capitolo IV - Prevenzione delle MST | » 42 |
| 4.1 Settori disciplinari coinvolti | » 42 |
| 4.2 Principi generali | » 42 |
| Bibliografia | » 47 |
| Indice | » 58 |

Caleidoscopio

Italiano

1. Rasso S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rasso S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rasso S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna, Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rasso S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rasso S.: *L'obesità*. 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 -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., Rasso 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., Lizzioli 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 Oncogeni*. Luglio '91.
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: *Infezione-malattia 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., Basaglia 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 streptococchi 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., Matteelli A., Tebaldi A.: *Malattie a trasmissione sessuale*. Maggio '96.
103. Fiori G.M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: *Il linfoma di Hodgkin*. Giugno '96.
104. Marcante R., Dalla Via L.: *Il virus respiratorio sinciziale*. Luglio '96.
105. Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.: *Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tissutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative*. Ottobre '96.
106. Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: *Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale*. Novembre '96.
107. Morganti R.: *Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali*. Dicembre '96.
108. Andreoni S.: *Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti*. Gennaio '97.
109. Salemi A., Zoni R.: *Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi*. Febbraio '97.
110. Meisner M.: *Procalcitonina*. Marzo '97.
111. Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.: *Malattie a trasmissione sessuale (2)*. Aprile '97.



Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 15, numero 111

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

Letizia Cuccuru

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.

Internet URL: <http://www.vol.it/pandora> e <http://medicalsistemas.it>
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay,
Guida Pratica Immulite[®], Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora,
Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa

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

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Aprile 1997
Sped. in Abb. Post. 50%

Publicazione 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