

INFEZIONI GENITALI: infezioni vulvo vaginali, malattia infiammatoria pelvica

Obiettivi di apprendimento

Obiettivi:

Conoscere le affezioni vulvovaginali infettive nella loro varietà:

in particolare:

la Vaginosi Batterica: clinica, agenti causali, possibilità terapeutiche in uso e comprensione delle complicanze.

la Candidiasi Vulvovaginale: presentazioni cliniche e schemi terapeutici utilizzati in base alle diverse forme di micosi da Candida.

Infezione da Trichomonas Vaginalis: importanza delle infezioni protozoarie sessualmente trasmesse nell'ambiente vaginale.

Conoscere le principali MST nei paesi Occidentali; descrivere i principali fattori di rischio e le possibili sequele di tali patologie, i sintomi associati e le diverse opzioni terapeutiche.

inquadrare la PID (malattia infiammatoria pelvica) come possibile complicanza di un'infezione genitale non adeguatamente riconosciuta e trattata.

Infezioni vulvovaginali

Vulvovaginite = flogosi del tratto vulvovaginale di natura infettiva o non infettiva.

Le vulvovaginiti comprendono un ampio spettro di quadri clinici, di differente eziopatogenesi, che si manifestano per lo più con sintomi aspecifici quali prurito, bruciore e leucorrea, disturbi per i quali la donna richiede spesso una valutazione specialistica.

La distinzione etiopatogenetica in forme infettive e non, è necessario un corretto inquadramento diagnostico del singolo caso, al fine di offrire alla paziente indicazioni terapeutiche appropriate, evitando trattamenti empirici, che spesso non risolvono il sintomo e creano resistenze farmacologiche.

Per una corretta diagnosi differenziale è opportuna una valutazione anamnestica generale e ginecologica della donna, con particolare riferimento a:

- patologie sistemiche, specialmente condizioni di immunodepressione
- patologie dismetaboliche
- patologie autoimmuni
- allergie ed intolleranze
- patologie dermatologiche
- terapie in atto
- sintomatologia riferita dalla donna.

Uno dei sintomi che più frequentemente allarma la paziente è la presenza di una perdita vaginale biancastra, definita leucorrea. Tale perdita va descritta in base ad odore, consistenza e colore.

Attraverso la valutazione di queste caratteristiche si può porre una prima diagnosi differenziale tra le principali vulvovaginiti infettive: vaginosi batterica (VB), candidiasi (VVC), tricomoniasi.

VAGINOSI BATTERICA

Eziologia e patogenesi

la Vaginosi Batterica è tra le più frequenti vulvovaginiti infettive; si tratta di una alterazione quantitativa e polimicrobica del normale ambiente vaginale

Sintomi clinici

Il quadro clinico può essere del tutto asintomatico, con riscontro occasionale di vaginosi batterica ad una valutazione microbiologica eseguita per altri motivi (controllo, gravidanza, prima dell'applicazione di un dispositivo endouterino..) o ad un'analisi citologica (pap-test). Nel caso in cui la donna sia sintomatica, i disturbi più frequentemente lamentati sono rappresentati da:

- **leucorrea maleodorante:** assume un colorito giallo/verdastro ed un odore caratteristico che mette spesso in imbarazzo la paziente.

- **bruciore vaginale**

- **disuria (incostante)**

Diagnosi strumentale e di laboratorio

Attualmente la diagnosi di VB si basa sui criteri clinici di Amsel, valutati in base all'esame obiettivo ginecologico, e sullo score di Nugent, applicato ad un vetrino associato alla colorazione di Gram. L'esame colturale, previa esecuzione di un tampone vaginale, è altresì utile nella diagnosi.

La diagnosi secondo i *criteri di Amsel*, introdotti nel 1983, prevede la presenza di almeno 3 dei seguenti 4 criteri:

- **leucorrea biancastra o verde-grigiastra** omogenea, adesa alle pareti vaginali;
- **pH vaginale > 4.5**, come conseguenza della diminuzione dei morfotipi lattobacillari perossido-produttori;
- **positività del whiff-test** (altrimenti detto Fish test), dovuta al rilascio di amine (soprattutto *cadaverina* e *putrescina*, intensamente maleodoranti) in seguito all'aggiunta di una goccia di KOH 10% al secreto vaginale;

- **presenza di clue-cells** all'esame microscopico a fresco, ovvero cellule dell'epitelio squamoso vaginale, circondati da numerosi cocchi anaerobi Gram-variabili, dalla Gardnerella Vaginalis e da altri batteri anaerobi responsabili della Vaginosi Batterica, che ne corrodono i margini.

Lo *score di Nugent* è un approccio diagnostico introdotto nel 1991 che utilizza il metodo della colorazione di Gram applicata allo striscio vaginale. Tale score viene calcolato attribuendo un punteggio relativo alla presenza rispettivamente di morfotipi lattobacillari (score 0-4), morfotipi di Gardnerella Vaginalis (score 0-4) e morfotipi di Mobiluncus (score 0-4);

I singoli punteggi sono infine sommati per ottenere uno score totale:

- 0-3: flora microbica normale
- 4-6: dismicrobismo vaginale
- 7-10: vaginosi batterica

La Vaginosi Batterica viene definita *Ricorrente* se si verificano almeno 3 episodi nell'arco di un anno.

Cenni di terapia

La terapia della Vaginosi Batterica può essere condotta per via sistemica o via topica, in base alle preferenze della paziente ed alla presentazione del quadro.

Il farmaco di prima scelta è il *metronidazolo*, efficace soprattutto sulle forme da anaerobi. La *clindamicina* si dimostra al-

trettanto efficace e risulta particolarmente utile nei casi di ricorrenza, resistenza o scarsa sensibilità, intolleranza o allergia al metronidazolo.

Secondo le nuove linee guida (CDC, Atlanta 2010) le forme asintomatiche NON vanno trattate

Una possibile terapia di associazione si basa sull'utilizzo di *probiotici* e di *acido bórico*. La flora batterica vaginale, infatti, in corso di vaginosi batterica, va incontro ad una diminuzione importante della quota lattobacillare; il probiotico coopera al riequilibrio dell'ecosistema. L'acido bórico invece elimina il biofilm di polisaccaridi che mantiene i batteri patogeni strettamente adesi alla superficie vaginale.

Domande di autovalutazione a risposta multipla

tra i sintomi di VB ci sono:

- dischezia, disuria, leucorrea e bruciore
- leucorrea, bruciore e disuria
- leucorrea, perdite vaginali, disuria

la vaginosi batterica è:

- sempre ricorrente
- talvolta ricorrente
- recidivante

VULVOVAGINITE DA CANDIDA

La vulvovaginite da candida (VVC) è una comune affezione dell'ambiente vaginale sostenuta da miceti appartenenti nel 90% dei casi al genere *Candida*, di cui se ne riconoscono numerose specie tra cui *C.albicans*, *tropicalis*, *glabrata*, *krusei*, *parapsilopsis*, *pseudotropicalis*, *lusitaniae*, *rugosa*; nella patologia vulvovaginale, attualmente *C.albicans* e *C.glabrata* sono quelle di più frequente riscontro clinico.

Etiologia e patogenesi

Candida è un *patogeno facoltativo*, normalmente presente sulla cute e sulle mucose che rivestono il cavo orale, la vagina e il tratto gastrointestinale e che aumenta di quantità in particolari situazioni, grazie a fattori legati in parte all'ospite e in parte al micete.

Si stima che il 75% delle donne in età fertile vada incontro ad almeno un episodio di vulvovaginite micotica (VVC); di queste il 40-50% svilupperà un secondo episodio, mentre solo il 5-9% circa svilupperà una storia di infezioni ricorrenti (RVVC), spesso refrattarie alla terapia, definite come la comparsa di 4 o più episodi sintomatici per anno, confermati dall'esame colturale.

Sintomi clinici

Dal punto di vista clinico una candidosi si può presentare in forma totalmente asintomatica, acuta o acuta recidivante. In particolar modo vanno differenziate le forme complicate da quelle non complicate sulla base del numero di episodi documentati nell'arco di un anno, della severità dei sintomi del quadro clinico, della presenza o meno di ife, condizioni generali dell'ospite.

Nelle forme sintomatiche identifichiamo principalmente:

- **prurito**: più intenso nelle ore serali e notturne, si manifesta in concomitanza del periodo premestruale o viene esacerbato dal rapporto sessuale
- **bruciore, dolore, dispareunia e disuria**: si associano spesso al prurito
- **leucorrea**: ha caratteristiche tipiche presentandosi in quantità abbondante, inodore, di colore bianco-grigiastro, di consistenza densa, con aspetto a "grani di ricotta", adesa alle pareti vaginali. Nelle infezioni da *Candida glabrata* la leucorrea è spesso minima o assente.

Diagnosi strumentale e di laboratorio

Nei casi in cui il quadro clinico e la sintomatologia riportata dalla paziente risultino più sfumati, il supporto diagnostico più importante è dato dall'esame microscopico a fresco del secreto vaginale. La visualizzazione di ife è più agevole aggiungendo una goccia di KOH al 10% al secreto vaginale, ottenendo in tal modo la rarefazione dei contorni cellulari e la lisi delle cellule infiammatorie.

Anche la colorazione secondo Gram delle secrezioni permette di riconoscere immediatamente la presenza di ife o spore, essendo queste fortemente Gram-positive. La visualizzazione microscopica del micete garantisce una specificità del 100% ma una sensibilità del 50%, pertanto nei casi in cui la clinica è fortemente indicativa e l'esame microscopico risulta negativo, è dirimente ai fini diagnostici l'esame colturale su tampone vaginale.

Il pH vaginale associato alla presenza di *Candida* è solitamente acido: 3.5.

Cenni di terapia

Si trattano solo le donne sintomatiche, anche in mancata evidenza del micete all'esame microscopico a fresco.

La terapia delle vulvovaginiti micotiche, complicate o non, si avvale dell'utilizzo di *azoli*, efficaci sia per via topica che orale.

Il trattamento per os è riservato alle forme complicate ed ai casi di intolleranza alle formulazioni per via topica.

Se non trattata correttamente, la candidosi tende alla recidiva

e le forme recidivanti necessitano di un trattamento protratto nel tempo.

Le forme complicate di candidiasi, ossia quelle ricorrenti e quelle sostenute da *C. non albicans* (generalmente resistenti agli azoli), è possibile beneficiare dell'azione dell'*acido borico* somministrato per via topica e preferibilmente in sinergia con la terapia convenzionale. L'*acido borico* è un fungistatico, ma ad elevate concentrazioni agisce da fungicida, diminuendo sensibilmente il numero di colonie di *Candida* presenti. Sebbene l'acido borico non sia un composto efficace come altri antifungini, il suo rilascio è lento e l'azione sull'ergosterolo, componente strutturale di membrana del micete, persiste a lungo. Ne risulta quindi un progressivo indebolimento di spore, ife e pseudoife, che diventano più suscettibili alle difese dell'ospite e all'azione degli azoli.

Domande di autovalutazione a risposta multipla

la candidosi:

- è una patologia a trasmissione sessuale:
- è una micosi
- è un'infezione protozoaria

per identificare le ife da candida ci si serve di:

- colorazione di Gram
- idrossido di potassio (KOH) al 10%
- entrambi

la C. glabrata risponde bene agli azoli:

- vero, meglio di C. albicans
- falso, è spesso resistente
- falso, è sempre resistente

VULVOVAGINITE DA TRICHOMONAS VAGINALIS

La trichomoniasi vaginale è un'affezione vaginale sessualmente trasmessa la cui prevalenza nella popolazione femminile è del 2-46%.

Etiologia e patogenesi

Il *Trichomonas Vaginalis* (Fig.1) è un protozoo flagellato responsabile di infezioni genitourinarie che riconoscono una via di trasmissione prevalentemente sessuale; infatti, nonostante il protozoo possa sopravvivere fino a 45 minuti nell'ambiente esterno, si ritiene che la trasmissione via fomenti, microparticelle microbiche presenti nell'ambiente specie all'interno di servizi igienici pubblici e luoghi di balneazione, rappresenti un'evenienza rara.

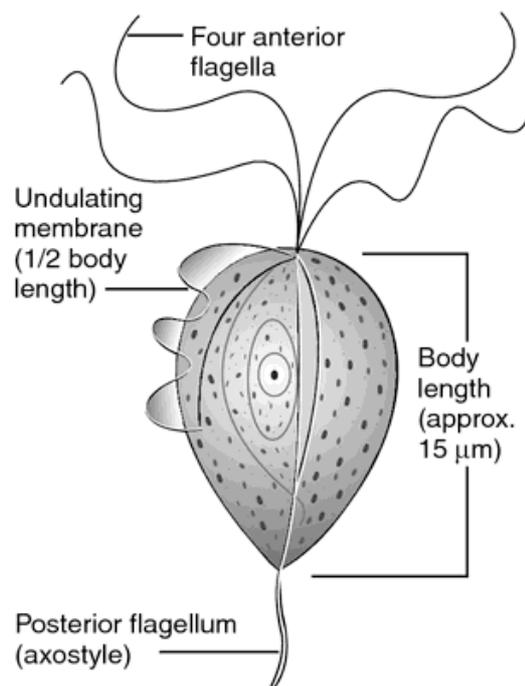


Fig 1 : *Trichomonas vaginalis*

Nella donna i principali fattori di rischio per l'infezione da *Trichomonas vaginalis* sono rappresentati da:

rapporti sessuali non protetti con partners multipli, **fumo**, abuso di **alcolici**, uso di **droghe**. Al contrario di quanto avviene per *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*, nella donna l'età più a rischio è compresa tra i 20 e i 45 anni)

sintomi clinici: Il quadro clinico comprende forme asintomatiche (circa il 50% dei casi), vaginiti lievi o vaginiti severe, con frequente coinvolgimento della cervice uterina.

Le forme sintomatiche sono caratterizzate da:

- **leucorrea:** schiumosa giallo-verdastria, talvolta maleodorante,
- **disuria**
- **flogosi:** le mucose vaginali risultano intensamente iperemiche all'esame speculare.
- **cervice uterina:** se interessata da un evento meccanico, come nel coito, sanguina facilmente (*spotting post-coitale*). Le emorragie puntiformi sono visibili sulla mucosa esocervicale all'esame colposcopico e fanno parte del cosiddetto quadro di "*cervicite a fragola*". In caso di flogosi particolarmente intensa si evidenzia invece il quadro di *colpite maculare*, dal caratteristico aspetto a "*pelle di leopardo*" della portio uterina sottoposta a colposcopia.

Diagnosi strumentale e di laboratorio

La diagnosi esclusivamente clinica non risulta semplice, pertanto sono necessari ulteriori approfondimenti diagnostici.

All'esame microscopico a fresco delle secrezioni vaginali, il *Trichomonas* viene facilmente identificato grazie al suo caratteristico moto vorticoso, molto rapido. Le sue dimensioni sono paragonabili a quelle delle cellule epiteliali di sfaldamento.

Il gold standard per la diagnosi di tricomoniiasi rimane però l'esame colturale; in tal caso il campione prelevato tramite tampone vaginale viene stemperato in un brodo colturale specifico, da conservare a basse temperature, e così trasportato al laboratorio. Tale terreno di coltura permette di prolungare la sopravvivenza del protozoo.

Cenni di terapia

La terapia della tricomoniiasi è da condurre necessariamente per via sistemica poiché quest'ultima permette l'eradicazione di tutti i focolai di infezione che potrebbero essere responsabili di successive reinfezioni endogene (es: ghiandole di Skene ed uretrali). Il trattamento deve essere esteso necessariamente al partner, anche se asintomatico, essendo la trasmissione dell'infezione prevalentemente per via sessuale. Il farmaco di scelta è il *metronidazolo* (somministrabile anche in gravidanza), mentre il *tinidazolo* viene preferito nelle forme resistenti.

Domande di autovalutazione a risposta multipla

Trichomonas è un protozoo:

- immobile
- flagellato
- estremamente resistente all'ambiente esterno

Nella Trichomoniasi la cervice uterina:

- è sempre coinvolta
- non è mai coinvolta
- è spesso coinvolta

La terapia del Trichomonas prevede:

- Tinidazolo come prima scelta
- Tinidazolo associato a Metronidazolo
- Tinidazolo come prima scelta nelle forme resistenti

MST e PID

Le malattie sessualmente trasmesse (MST) rappresentano uno dei più frequenti problemi ginecologici nelle donne attive dal punto di vista sessuale specie se vi è promiscuità di partner e non vengono utilizzati idonei metodi contraccettivi di barriera (condom). Comprendono un gruppo eterogeneo di patologie causate da più di 25 agenti eziologici diversi: batteri, virus, miceti, elminti e artropodi, la cui trasmissione può avvenire attraverso la via anale, orale e vaginale.

Etiologia e patogenesi

I fattori di rischio principali delle malattie sessualmente trasmesse sono:

- *età specie in età adolescenziale (Chlamydia) e tra i 15 e i 29 anni (Gonococco)*
- **coitarca precoce**
- **partners sessuali multipli**
- **rapporti non protetti**

I patogeni responsabili sono, più frequentemente, *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*, ma possiamo includere nelle malattie a trasmissione sessuale anche *Treponema pallidum*, HSV ed HPV, di cui si tratterà in seguito.

Chlamydia trachomatis (Fig.2) è un patogeno umano stretto, le cui manifestazioni cliniche variano a seconda del sierotipo in questione. I sierotipi maggiormente infettanti l'epitelio colonnare endocervicale risultano essere B,D,E,F,G,H,I,J,K (con possibile estensione a endometrio, salpingi e peritoneo). Ulteriori bersagli di infezione sono l'epitelio colonnare e di transizione dell'uretra (con possibile estensione all'epididimo) e la congiuntiva,

L'infezione chlamydiale è tra le più frequenti MST e si associa frequentemente a complicanze ginecologiche e ostetriche a lungo termine, come la malattia infiammatoria pelvica.

Chlamydia Trachomatis Bacteria

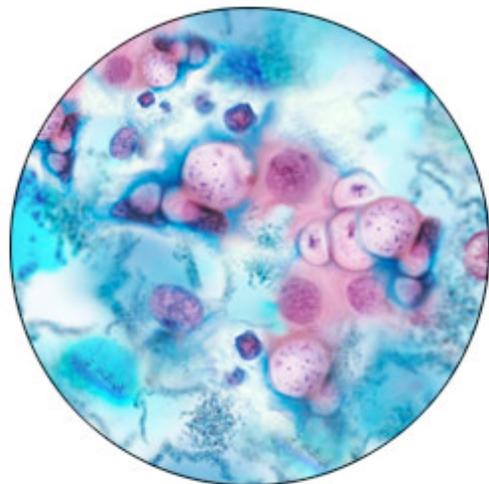


Fig 2: Chlamydia trachomatis all'esame citologico

Neisseriae gonorrhoeae (Fig.3) è un diplococco gram negativo, immobile, asporigeno, con aspetto a “chicco di caffè” all’osservazione microscopica. E’ responsabile di infezioni uretrali, cervicali, tuberiche, retali, congiuntivali, sistemiche, sia nell’uomo che nella donna. Il 75% dei casi riguarda soggetti compresi tra i 15 e i 29 anni.

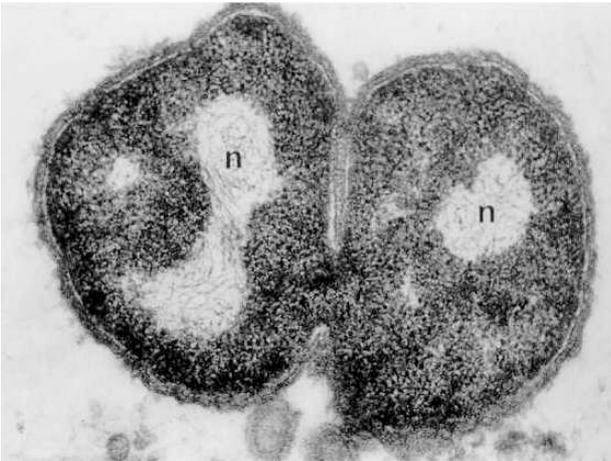


Fig. 3: *N. gonorrhoeae* visto al microscopio elettronico (ME)

Sintomi clinici

Molte MST decorrono in modo asintomatico nella paziente, in particolare nella fase iniziale della patologia. Si tratta delle forme più pericolose perchè, se non adeguatamente diagnosticate e trattate, danno segno di sé nel tempo, quando hanno già provocato danni permanenti agli organi genitali interni.

Tuttavia, se presenti, i sintomi e segni delle malattie a trasmissione sessuale sono rappresentati più frequentemente da:

- ulcere genitali
- infezioni delle cervice uterina (cervicite), dell’uretra (uretrite) o entrambe.

Se il quadro sintomatologico si presenta sfumato o del tutto asintomatico, è dunque essenziale condurre un’accurata anamnesi ad indagare la vita sessuale della donna, seguita da una attenta valutazione clinica, per porre un corretto inquadramento diagnostico delle MST; poiché una paziente con una malattia sessualmente trasmessa presenta un’altra infezione concomitante nel 20-50% dei casi, è opportuno indagare tutte le MST quando ne viene diagnosticata una.

Chlamydia trachomatis dà spesso un’infezione asintomatica; i segni e sintomi sono frequentemente sfumati ed aspecifici, come:

- leucorrea
- perdite ematiche vaginali
- secrezione mucopurulenta dalla cervice
- eversione/ectropion cervicale
- spotting genitale intermittente

L’infezione può estendersi al tratto genitale superiore, provocando una salpingite di grado lieve o severo, con possibile esito cicatriziale, compromissione della tuba e

della fertilità della donna. Altra complicanza consiste nella sindrome di Fitz-Hugh-Curtis (periepatite con coinvolgimento aderenziale della glissoniana epatica).

Neisseria gonorrhoeae colpisce primariamente il canale cervicale e spesso si estendersi per contiguità all'uretra. La sintomatologia compare entro 3-5 giorni dal contagio con:

- disuria
- secrezioni vaginali
- spotting intermestruale
- metrorragia

Anche in questo caso, l'infezione nell'uomo tende ad essere clinicamente molto più evidente rispetto alla donna.

Diagnosi strumentale e di laboratorio

Nell'infezione *gonococcica*, l'esame obiettivo può essere del tutto negativo, oppure facilmente confondibile con infezioni da Chlamydia, Candida, Trichomonas o altre affezioni cervico vaginali (essudato purulento cervicale, facile sanguinamento dell'esocervice, aree di ectopia eritematose ed edematose). L'esame colturale mediante tampone endocervicale è quindi fondamentale per la diagnosi.

Cenni di terapia

La terapia dell'infezione chlamydiale prevede l'utilizzo di antibiotici quali l'*azitromicina* o la *doxiciclina*; schemi terapeutici alternativi includono l'eritromicina e l'ofloxacina, utili nelle forme scarsamente responsive al trattamento di prima scelta.

La terapia deve essere necessariamente estesa al partner ed è importante astenersi dai rapporti sessuali fino a completamento della terapia.

Se i sintomi persistono o vi è bassa compliance al trattamento da parte della paziente, è opportuno eseguire un'indagine colturale endocervicale per chlamydia a 3-4 settimane dalla fine della terapia.

L'approccio terapeutico dell'*infezione gonococcica* è recentemente cambiato proprio in relazione al fenomeno della resistenza. Non sono più indicati i fluorochinoloni, bensì le *cefalosporine*, come farmaci di prima scelta nell'infezione non complicata.

Domande di autovalutazione a risposta multipla

MST significa:

- Malattia sessualmente trasmessa
- Malattia saltuariamente trasmessa
- Melanoma sessualmente trasmesso

Un'infezione sottodiagnosticata da Chlamydia può portare a:

- recidiva
- infertilità
- malformazioni

N. gonorrhoeae è:

- un diplococco gram negativo
- un cocco gram positivo
- un diplococco gram positivo

PID

Per malattia infiammatoria pelvica (PID) s'intende un'ampio spettro di patologie infiammatorie delle alte vie genitali femminili, includendo quadri di endometrite, salpingi-

te, ascesso tubo-ovarico e pelvi peritonite (definizione del CDC di Atlanta nel 2002).

Etiologia e patogenesi

La *Chlamydia trachomatis* rappresenta il principale patogeno responsabile di PID assieme al *Gonococco*, seguiti da *Mycoplasma Hominis*; anche numerosi batteri, quali *Streptococchi*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* e *germi anaerobi*, possono intervenire nella patogenesi della PID, a confermare la sua possibile origine polimicrobica.

I fattori di rischio della PID sono molteplici:

● DEMOGRAFICI

Età: adolescenti e giovani adulti
Stato socio-economico: fasce più basse
Razza: maggiormente esposta quella nera

● ABITUDINI SESSUALI

Coitarca precoce
Partner sessuali multipli
Attività sessuale orale- anale

● CONTRACCEZIONE

Mancato utilizzo di contraccettivi di barriera
IUD (nelle prime 3 settimane dopo l'inserzione)

● ANAMNESI GINECOLOGICA

Storia di MST
Pregressa PID

Sintomi clinici

Lo spettro clinico della PID è molto ampio, spaziando da quadri sub-clinici sfumati di endometrite a quadri clinicamente evidenti di salpingiti acute, fino a forme molto gravi di ascessi tubo-ovarici e pelvi peritonite.

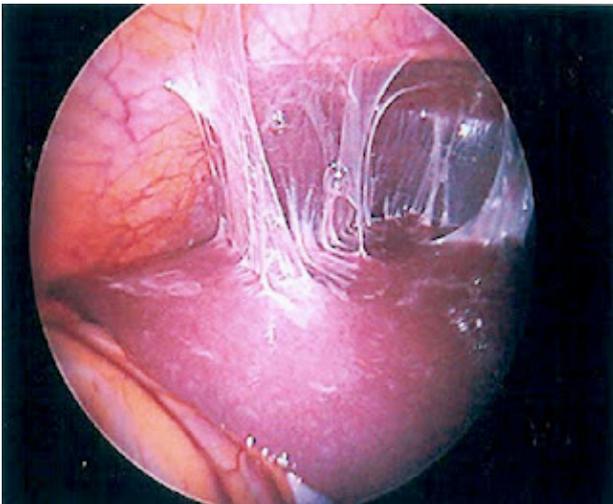


Fig. 4: sindrome di Fitz-Hugh-Curtis

- **Dolore:** in genere sordo, continuo, localizzato nei quadranti addominali inferiori, mono o bilaterale, ad inizio graduale;

- **Secrezioni vaginali anomale:** per lo più giallastre, MUCOPURULENTE.

- Alla visita, **dolorabilità** in sede utero-annessiale e della cervice uterina, specie agli spostamenti, ed evidente **tumefazione annessiale**.

- Può essere presente **febbre**

In caso di *coinvolgimento peritoneale* (**sindrome di Fitz-Hugh-Curtis**, Fig. 4),

- **dolore** al quadrante addominale destro, a causa di una periepatite con formazione di aderenze tese a corda di violino tra la glissoniana epatica e il peritoneo dell'emicupola diaframmatica destra.

Quadro clinico dell'**ascesso tubo-ovarico**:

- febbre alta

- tachicardia

- intenso dolore pelvico-addominale

Diagnosi strumentale e di laboratorio

In meno della metà dei casi (44%) si riscontra leucocitosi, aumento di VES e PCR. Altri indici utilizzabili sono gli anticorpi anti-Chlamydia e i markers associati al carcinoma ovarico (CA 125).

E' considerato utile anche lo striscio a fresco, in cui si nota la presenza di leucociti, e la colorazione di Gram.

Fondamentale è il riscontro colturale di N. gonorreae o C.trachomatis (entrambi mediante tampone cervicale).

Dal punto di vista diagnostico-strumentale, la *laparoscopia* è considerata il gold standard. Essa permette di rilevare: edema ed eritema delle tube, essudato purulento, aderenze peritubariche. La metodica non solo permette di effettuare prelievi multipli utili ad una diagnosi definitiva, ma rende anche possibile la lisi delle aderenze e l'esecuzione di lavaggi peritoneali ed il drenaggio e lavaggio delle raccolte ascensuali.

Confermano la presenza di PID anche:

- *biopsia edometriale per aspirazione*
- *ecografia transvaginale*
- *risonanza magnetica nucleare*

Cenni di terapia

Le forme lievi-moderate di PID possono essere trattate con terapia antibiotica orale, mentre i casi di PID severa necessitano di ospedalizzazione per attuare una terapia antibiotica endovenosa ad alte dosi, con farmaci attivi verso aerobi ed anaerobi.

Complicanze come ascessi tubo-ovarici che non rispondano alla terapia antibiotica parenterale, richiedono necessariamente un intervento chirurgico. La rottura di un ascesso tubo-ovarico, infatti, con successivo shock settico, è una situazione estremamente grave, con un tasso di mortalità del 10%.

Gli schemi terapeutici per os ed endovena sono illustrati nelle tabelle 10,11 e 12.

Domande di autovalutazione a risposta multipla

La PID è:

- una malattia sessualmente trasmessa
- un'infezione non complicata
- una patologia infiammatoria complessa delle alte vie femminili

L'esame strumentale gold standard che concorre alla diagnosi di PID è:

- laparoscopia
- ecografia transvaginale
- ecografia transaddominale

Gli agenti eziologici più comuni della PID sono:

- Mycoplasma Hominis e Gonococco
- Chlamydia e Gonococco
- Neisseria Gonorrhoeae e Mycoplasma Hominis

INFEZIONI GENITALI A TRASMISSIONE SESSUALE di ulteriore interesse

Obiettivi di apprendimento:

- *comprendere l'importanza di HSV anche in merito alle possibili complicanze*
- *inquadrare l'infezione da HPV come prevenibile e correlata ad un'evoluzione benigna o maligna*
- *saper individuare, descrivere, stadiare e trattare la malattia sifilitica nelle sue molteplici sembianze*

INFEZIONE DA HSV (human herpes simplex virus)

Afezione cutaneo-mucosa genitale, che può manifestarsi in entrambi i sessi, conseguente a contatto orogenitale durante un rapporto sessuale non protetto.

Etiologia e patogenesi

HSV è un virus dalla duplice sembianza. Esiste infatti in due forme principali: HSV-1 ed HSV-2.

Mentre un tempo venivano distinti rispettivamente in *Herpes labialis* ed *Herpes genitalis*, i di due sierotipi sono invece

egualmente presenti a livello orale e genitale, entrambi capaci di determinare le suddette manifestazioni genitali.

L' Herpes simplex di tipo 2 rimane comunque più coinvolto di HSV-1 nel riscontro di lesioni ulcerative genitali.

I fattori di rischio relativi a quest'infezione sono:

- Partner sessuali multipli
- Coitarca precoce
- Pregressa STD

La trasmissione del virus avviene prevalentemente durante rapporti sessuali non protetti, nei quali uno dei due membri della coppia è in fase attiva o riattivata di infezione e quindi in grado di eliminare grandi quantità di virus attraverso le secrezioni genitali e le lesioni erpetiche.

Il virus, tra un evento erpetico e l'altro, alberga nei gangli nervosi sensitivi periferici, in una condizione di latenza.

Quando le difese immunitarie vengono meno, ecco che riprende la sua virulenza dando luogo ad una riattivazione.

Sintomi clinici

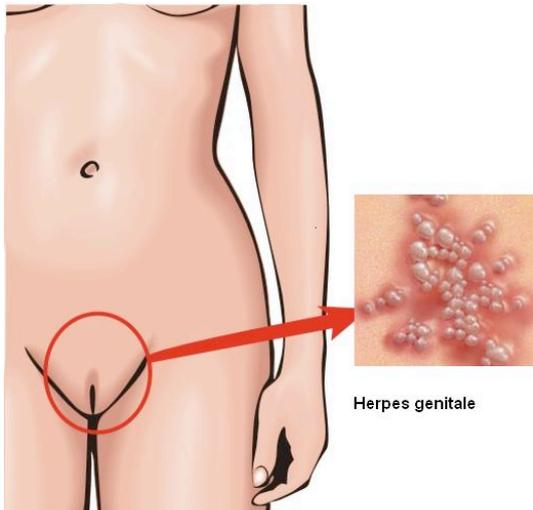


Fig. 5 Herpes genitalis, lesione tipica

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

(vedi capitolo: Infezioni in Gravidanza).

L'*infezione primaria* si presenta con un maggior coinvolgimento generale del soggetto:

- Febbre, mialgie, cefalea
- Vescicole ed ulcerazioni plurime di cervice e genitali esterni
- Dolore, disuria, leucorrea e linfadenopatia inguinale
- Se coinvolta, la cervice si presenta arrossata, friabile, con lesioni ulcerative e necrotiche

Si risolve in 21 giorni ed occasionalmente può complicare in forme meningoencefalitiche, viscerali o di sovrinfezione micotica o batterica .

La sintomatologia di una *riattivazione* è invece più sfumata, dura solo una settimana e passa inosservata in circa 1/4 dei casi:

- Vescicole poco numerose, dolorose, che meno frequentemente tendono a confluire in ampie aree ulcerate (Fig. 5)
- Dolore e prurito vulvovaginali più attenuati
- Secrezioni uretrali e vaginali modeste
- Assenza di sintomi sistemici

Quadro clinico e gravità dipendono dalla condizione immunitaria e dal sesso del soggetto in questione (fattori legati all'ospite) oppure dalla virulenza di HSV (fattore legato all'agente patogeno).

Nei soggetti immunodepressi, infatti, le riattivazioni avvengono più di frequente e la sintomatologia è decisamente più grave.

Diagnosi strumentale e di laboratorio

La clinica è già di per sé suggestiva di una corretta diagnosi, tuttavia in casi dubbi è possibile ricorrere al laboratorio per una determinazione virale diretta (isolamento

tramite coltura dell'essudato vescicolare) o indiretta (indagine sierologica alla ricerca di anticorpi).

Cenni di terapia

I farmaci di comune impiego sono:

- Acyclovir
- Famcyclovir
- Valacyclovir

Vengono tutti assunti per os, con posologie differenti a seconda del tipo di manifestazione e sono utilizzati anche per applicazioni topiche localizzate.

Il trattamento delle infezioni primarie dev'essere tempestivo, anche al solo sospetto di malattia. Le dosi sono più elevate e la terapia più lunga rispetto alle riattivazioni.

Quanto alle affezioni frequentemente ricorrenti, è disponibile uno schema terapeutico preventivo giornaliero.

Domande di autovalutazione a risposta multipla

Herpes genitalis da manifestazione di sé solo in corrispondenza dei genitali esterni:

- Vero,
- Falso, anche a livello del cavo orale e della cervice uterina
- Falso, anche a livello del cavo orale, della cute perineale e della cervice uterina

La via di trasmissione di HSV è:

- orogenitale
- genitale
- transcutaneo/mucosa

L'acyclovir è:

- un farmaco topico
- un farmaco assunto solo per via orale
- un preparato assunto per os e per via topica

INFEZIONE DA HPV (human papillomavirus)

Per infezione da HPV si intende un ampio spettro di manifestazioni benigne e maligne, a trasmissione prevalentemente sessuale, che riguardano l'apparato genitale sia maschile che femminile.

Etiologia e patogenesi

HPV (Fig. 6) è un virus a DNA, specie specifico ed epiteliotropo, di cui si individuano almeno 100 sierotipi differenti.



Fig. 6: HPV, struttura

Di questi, circa 30 infettano l'apparato genitale (maschile o femminile) e 15 sono ad elevato rischio oncogeno (in particolare HPV 16 e 18).

La trasmissione si ha attraverso rapporti sessuali non protetti, solo in minima parte tramite i fomenti (microparticelle virali ambientali), e specialmente in presenza dei seguenti fattori di rischio:

- Età giovanile associata a rapporti sessuali precoci
- Partner sessuali multipli
- Immunodepressione
- Scarsa igiene

Sembra che l'uso corretto del preservativo non sia completamente protettivo nei confronti dell'infezione e che il concomitante fumo di sigaretta possa predisporre allo sviluppo di tumori HPV-relati.

Il virus penetra nelle cellule epiteliali vaginali, cervicali e vulvoperineali e la lesione che ne deriva, se presente, dipende dal sierotipo e dall'oncogenicità (alta o bassa) del virus.

Distinguiamo la condilomatosi vulvare, come esempio di infezione benigna, correlata spesso ad HPV 6 ed 11. L'infezione delle cellule epiteliali vulvari, vaginali e cervicali da parte di HPV 16 ed HPV 18 è invece più pericolosa, in quanto, in presenza di ulteriori fattori predisponenti, può evolvere lentamente (si parla di 20-30 anni) in carcinoma squamoso.

I *condilomi acuminati* sono lesioni inizialmente piccole, rosse, appena rilevate, che mutano di aspetto nel tempo, ingrandendosi, confluendo ed assumendo un colorito più roseo.

Si tratta di formazioni facilmente identificabili in corrispondenza dei genitali esterni, vulva e pene, e della regione perineale, ma possono non essere visibili ad occhio nudo, se collocate a livello cervicale.

Sintomi clinici

La presenza di un'infezione da HPV è asintomatica nella maggior parte dei casi.

La condilomatosi vulvovaginale, tuttavia, può presentarsi sotto varie sembianze, da piccole lesioni singole ad ampi condilomi confluenti. Essi possono permanere invariati a lungo oppure crescere tumultuosamente ed è dunque intuibile come grosse dimensioni possano costituire un problema di natura estetica ed un ostacolo al rapporto sessuale, ma che possano anche facilmente sanguinare e sovrinfettarsi.

Diagnosi strumentale e di laboratorio

Oltre all'individuazione ad occhio nudo della lesione condilomatosa esterna, è possi-

bile confermare la presenza di lesioni HPV relate con altri mezzi:

- PAP-TEST, esame citologico che consente di individuare la presenza di cellule epiteliali displastiche o atipiche (coilociti) tra gli elementi di esfoliazione prelevati in corrispondenza della cervice uterina
- COLPOSCOPIA, che permette di visualizzare nel dettaglio la portio ed il canale vaginale, evidenziare le lesioni tramite applicazione di acido acetico al 5% e successiva soluzione iodata (Lugol) ed effettuare biopsie per la conferma di diagnosi
- HPV-DNA test, indagine immunocitochimica molto precisa che utilizza la tecnica dell'ibridazione in fase liquida per identificare la presenza del virus nel prelievo cervicale. Consente inoltre di tipizzare il virus.

Cenni di terapia

Il trattamento delle lesioni infettive da HPV dipende strettamente dal tipo di lesione:

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

• **COMPOSTI CITOTOSSICI:**

- soluzione topica di podofillina 0.5%
- tintura di podofillina al 25%
- acido bi- o tricloroacetico all'80%

• **MODULATORI DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA**

- INF-2alfa: agisce sull'immunità cellulomediata ed ha proprietà antivirali

• **PROCEDURE CHIRURGICHE**

- escissione LASER e non
- elettrocauterizzazione
- criocoagulazione

Prevenzione

Nei confronti di HPV è ormai ben avviata una vasta campagna di prevenzione, primaria e secondaria, allo scopo di evitare l'infezione ed eventualmente riconoscere alterazioni precoci da virus altamente oncogeni.

Attualmente sono disponibili 2 vaccinazioni, una bivalente (contenente antigeni purificati di HPV16 e 18) oppure una tetravalente (riguardante i ceppi HPV 6,11, 16 e 18), somministrati in 3 tempi (0, 6 e 12 mesi).

L'obiettivo è immunizzare precocemente le adolescenti attorno ai 12-13 anni, prima del coitarca.

Come prevenzione secondaria invece, è proposta l'esecuzione del PAP-test ogni 3

anni (dai 25 ai 39 anni di età), eventualmente associata ad HPV-DNA test (ma solo dopo i 30 anni).

Domande di autovalutazione a risposta multipla

HPV è presente sottoforma di:

- 4 sierotipi: 6, 11, 16 e 18
- 100 sierotipi
- 30 sierotipi infettanti l'area genitale

La lesione macroscopica più comune da HPV è:

- il coilocita
- il carcinoma squamoso
- il condiloma acuminato

La prevenzione primaria avviene:

- mediante l'esecuzione del PAP-test
- mediante due vaccinazioni, una bivalente e una tetravalente
- mediante vaccinazione, che può essere eseguita con vaccino tetravalente o bivalente

SIFILIDE (*treponema pallidum*)

La sifilide è una patologia infettiva batterica a trasmissione prevalentemente sessuale. E' una tra le più antiche e famose patologie a trasmissione sessuale nella storia.

Riveste una particolare importanza tra le malattie sessualmente trasmesse soprattutto se in relazione alla gravidanza (vedi cap: Infezioni in gravidanza).

Etiologia e patogenesi

T. pallidum è un batterio, gram negativo, mobile, appartenente all'ordine delle spirochete, caratterizzato da un aspetto microscopico tipico a "cavaturacciolo" (Fig. 7).

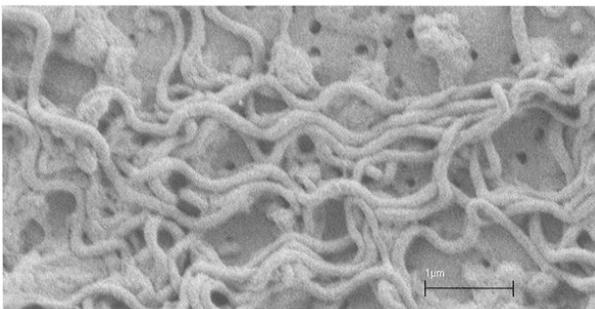


Fig. 7: *T. pallidum*

La trasmissione avviene prevalentemente durante rapporti sessuali non protetti, qualora uno dei due partner sia affetto da sifilide primaria o secondaria in atto.

L'infezione può passare al feto durante la gravidanza in due modi: prima della nascita ed al momento del parto.

Il *Treponema* si fa strada attraverso la cute o le mucose e dopo un'incubazione di 3 fino a 90 giorni, dà luogo alla sua manifestazione tipica, il sifiloma primario, destinato ad evolvere se trascurato.

Sintomi clinici

La sifilide si manifesta in quattro fasi differenti:

Fase primaria: comparsa della lesione primaria, il *sifiloma*. Si tratta di un'ulcera singola, regolare, compatta, indolore non pruriginosa, localizzata a livello della mucosa genitale, oppure a livello della cute genito-perineale. Spesso è accompagnata da una linfoadenopatia satellite non dolente e va incontro a risoluzione spontanea dopo qualche settimana.

Fase secondaria: a 4-10 settimane compare una manifestazione sistemica multiforme, caratterizzata da una sindrome simil-influenzale (malessere, astenia, cefalea, mialgie, calo ponderale), alopecia, rash cutaneo maculopapulare variabilmente pigmentato, che predilige il palmo delle mani e le piante dei piedi (in questo caso la lesione principale è il *sifiloderma*) e linfoadenopatia indolente generalizzata. Il tutto si risolve spontaneamente, dal punto di vista macroscopico, dopo 4-6 settimane.

Fase latente: subito dopo la fase secondaria, la patologia entra in un periodo di latenza, di durata molto variabile (fino ad alcuni anni). In Inghilterra si suddivide in fase latente precoce (inferiore all'anno) e fase latente tardiva (superiore all'anno dalla risoluzione della sifilide secondaria). Non vi sono nè segni, nè sintomi di malattia, nonostante la sieropositività.

Fase terziaria: questa fase si sviluppa in un terzo delle persone infette non trattate. E' caratterizzata dalla presenza di lesioni multiple polidistrettuali, le *gomme sifilitiche*.

Si tratta di formazioni granulomatose necrotiche che si sviluppano a livello cutaneo (70%), nel cavo orale (10%), nelle ossa (10%) e generano alterazioni permanenti a carico dell'apparato cardiovascolare e del sistema nervoso centrale. La guarigione esita infatti in cicatrice.

Diagnosi di laboratorio e strumentale

Per dirimere correttamente la diagnosi è necessario il riscontro laboratoristico delle spirochete negli essudati esaminati. Qualora non vi siano lesioni visibili da analizzare in tal senso, è possibile valutare la positività o meno a reazioni sierologiche

ed immunologiche specifiche e non specifiche.

Prima vanno eseguiti gli esami non specifici, come:

- **VRDL (test non treponemico):** individua gli anticorpi anticardiolipina, non specifici per il treponema. E' sempre positivo nella sifilide secondaria, mentre può non esserlo in fase primaria, latente e terziaria. Si negativizza dopo terapia.

In caso di positività ad uno o entrambi di essi, si procede con i test specifici per la ricerca degli anticorpi specifici antitreponema, tra cui:

- **TPHA (test treponemico) (Fig.8):** valuta qualitativamente e semi-quantitativamente la presenza di anticorpi anti *T. pallidum*, sottoponendo un campione di eritrociti al siero del soggetto. Il test risulta positivo se tali eritrociti si agglutinano. Esso ha una sensibilità del 100% ed una specificità del

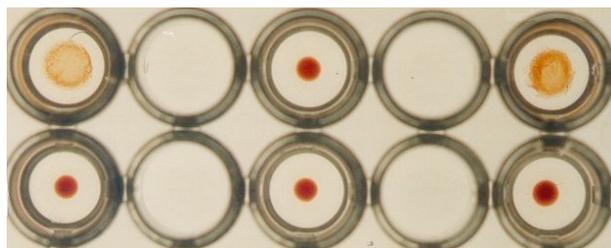


Fig. 8: Test treponemico (TPHA)

Cenni di terapia

La penicillina G rimane il farmaco cardine della terapia sifilitica. Le dosi e la durata del trattamento dipendono dallo stadio di malattia e dalla sua gravità.

Le alternative sono eritromicina e tetraciclina.

Segue la terapia un followup accurato clinico e sierologico per i successivi dieci anni almeno.

Domande di autovalutazione

a risposta multipla

Il T.pallidum è un batterio:

- gram positivo
- gram negativo
- non è un batterio, è una spirocheta

Le fasi della malattia sifilitica sono nell'ordine:

- fase latente, fase primaria, fase secondaria, fase terziaria
- fase primaria, fase latente, fase secondaria, fase terziaria
- fase primaria, fase secondaria, fase latente, fase terziaria

Il TPHA:

- è un test treponemico
- è un test non treponemico
- è un test di identificazione diretta del treponema