

LA SIFILIDE

Cristina Pedrotti

Microbiologia e Virologia - Trento

Trento, 25 gennaio 2013

LA SIFILIDE

- Malattia infettiva cronica a prevalente trasmissione sessuale causata da *Treponema pallidum subspecies pallidum*
- Caratterizzata da aspetti clinici variegati (la grande imitatrice) con periodi di manifestazioni attive e periodi di latenza



CENNI STORICI

L'origine esatta della sifilide
è tuttora sconosciuta

La teoria più accreditata:
diffusione dal Nuovo Mondo al
vecchio continente per mezzo
dei marinai di Cristoforo
Colombo (1492)



CENNI STORICI

La prima epidemia di sifilide conosciuta e raccontata è quella di Napoli nel 1495 (veicolo della diffusione furono le truppe del re francese Carlo VIII), che rapidamente esplose tanto da essere chiamata la nuova peste.



Già nel 1495 i medici veneziani Cumano e Benedetto ebbero modo di evidenziare il carattere venereo della malattia.



CENNI STORICI

Gli studi sulla malattia produssero una ricca letteratura medica, ma fu solo nel 1905, con la scoperta della spirocheta e nel 1912 con l'isolamento del *Treponema* dal SNC di paziente con Neurosifilide, che si definì in modo certo la sua eziologia



CENNI STORICHE

INCIDENZA

Molti furono i tentativi per una terapia, tra questi i più apprezzati furono l'uso del mercurio, componenti arsenicali (1909), salvarsan e bismuto (1920)



Nei paesi industrializzati l'incidenza della sifilide cominciò a calare verso la fine del 1800, per poi avere un altro picco verso la fine della prima guerra mondiale.

1943: l'introduzione della Penicillina



Ad un'importante picco durante la seconda guerra mondiale, segue uno dei minimi storici negli anni '50.

Anni '60 rivoluzione dei costumi sessuali



Recrudescenza di malattia in particolare nella popolazione omosessuale.

Anni '80→HIV→modifica dei comportamenti sessuali



L'incidenza della malattia cade ancora.

Negli anni '90 si allenta la "paura" HIV anche grazie alla terapia

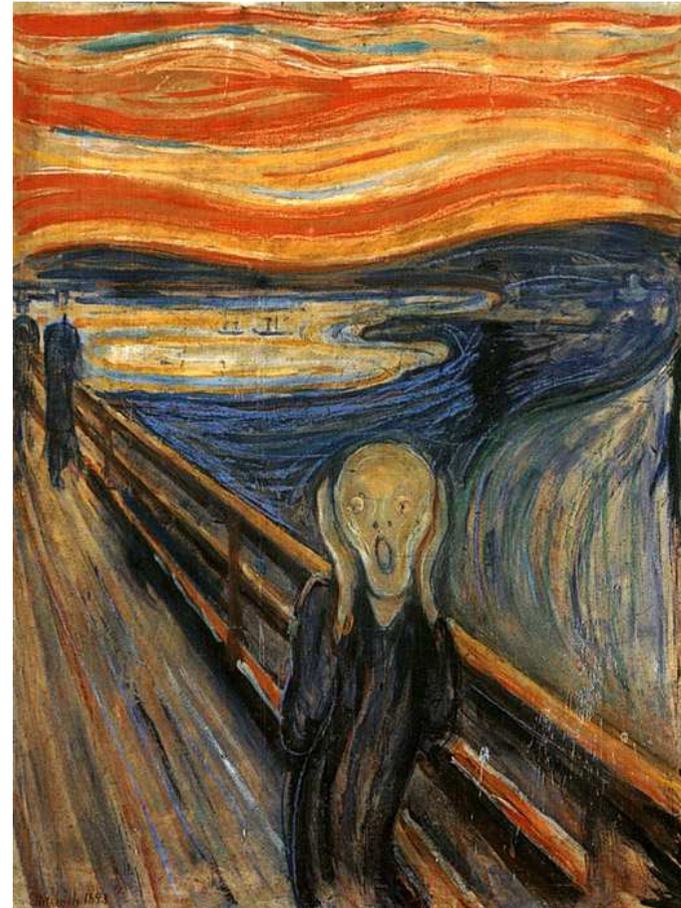


Nuovo aumento di incidenza anche negli eterosessuali.

CENNI STORICHE INCIDENZA

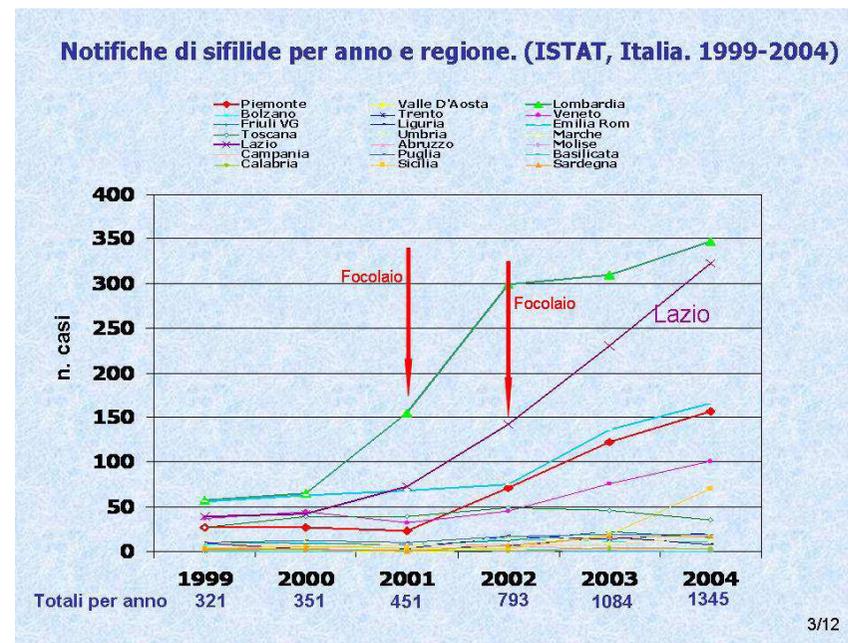
L'aumento riscontrato a fine secolo scorso continua ancora e se in Europa inizialmente era confinato all'Europa orientale, successivamente si è esteso anche ai paesi dell'ovest europeo con delle curve epidemiche molto simili

Con un'incidenza annuale di 12 milioni di nuovi malati nel mondo, ed un notevole aumento dei casi anche nei paesi occidentali finora a bassa endemia la sifilide è, dopo l'AIDS, l'infezione sessualmente trasmissibile con il più alto tasso di mortalità



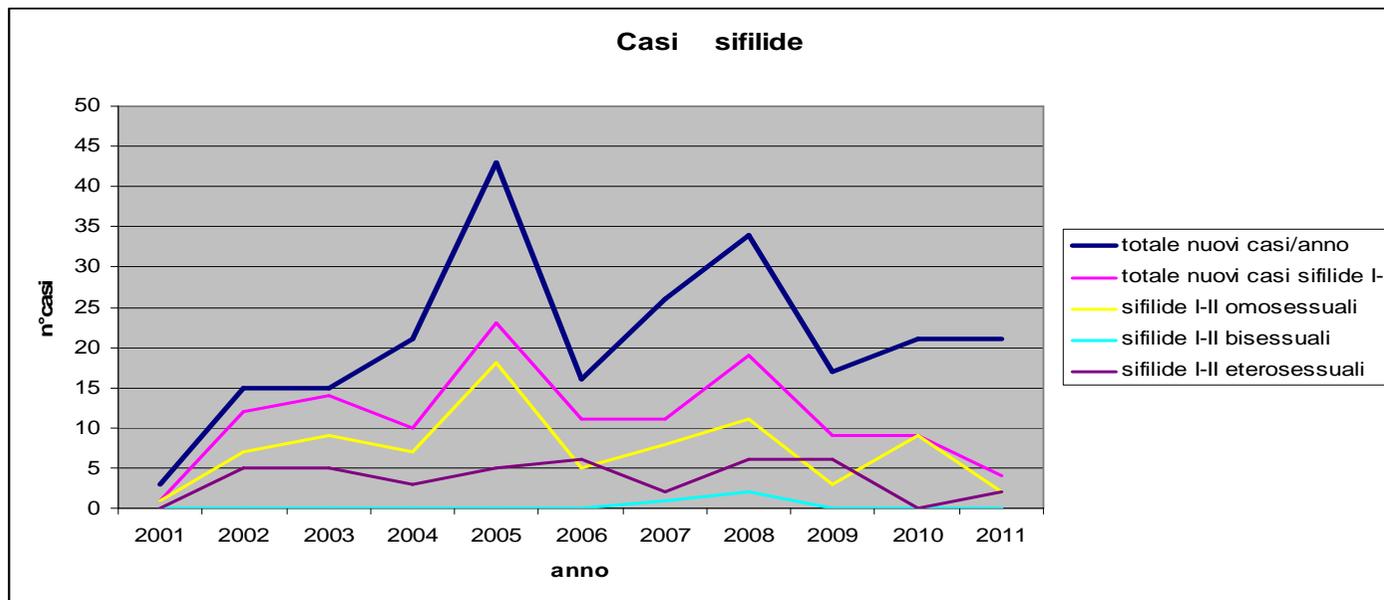
INCIDENZA

L'aumento della sifilide in Italia è visibile dai dati delle notifiche di malattia infettiva, riportate dal 1999 al 2004 al Ministero della Salute, e trasmesse all'ISTAT, che ne ha raffigurato graficamente l'andamento. Nel grafico si evidenzia come tale l'aumento, mai rilevato in Italia dalla fine degli anni settanta, si sia registrato soprattutto nelle Regioni ad elevata densità urbana come la Lombardia, il Lazio, il Piemonte e l'Emilia Romagna



Casistica provinciale dei casi di sifilide

Fonte: ISS-MTS "Casi segnalati per anno e orientamento sessuale"



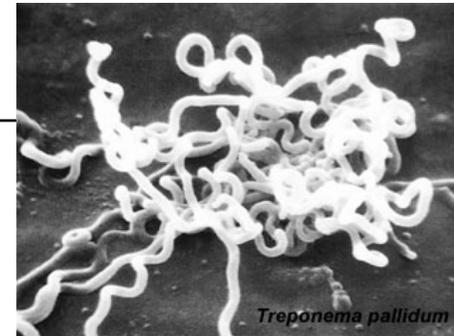
dati forniti da dott. Urbani – Centro MTS - Trento

Picco nel 2005 con 43 e nel 2008 con 34 nuovi casi.

Negli stadi precoci (primaria e secondaria) sono stati registrati 23 casi nel 2005 e 19 nel 2008

AGENTE EZIOLOGICO

Treponema pallidum
sottospecie *pallidum*
(1905: Schaudinn Hoffmann)



- ❑ Ordine *Spirochaetales*, Famiglia *Spirochaetaceae*, Genere *Treponema*
- ❑ Gram negativo dal corpo diafano, quasi trasparente, microaerofilo
- ❑ Mobile per la presenza di endoflagelli (rotazione sul proprio asse, scivolamento sul piano antero-posteriore, ripiegamento di tutto il corpo)



TREPONEMA PALLIDUM

Caratteristiche:

- struttura antigenica costituita da una guaina esterna povera di proteine (che contribuisce a rendere il *Treponema pallidum* poco visibile al sistema immunitario dell'ospite) e da un corpo centrale composto invece da una ricca combinazione antigenica
- caratteristiche biologiche: il solo ospite naturale conosciuto è l'uomo, non sopravvive fuori dall'organismo ospite; sensibile a essiccamento, variazioni del PH, raggi ultravioletti, antisettici, calore.
- presenta un *mimetismo antigenico*: il batterio infatti si riveste della fibronectina della cellula ospite rendendosi meno visibile al sistema immunitario.

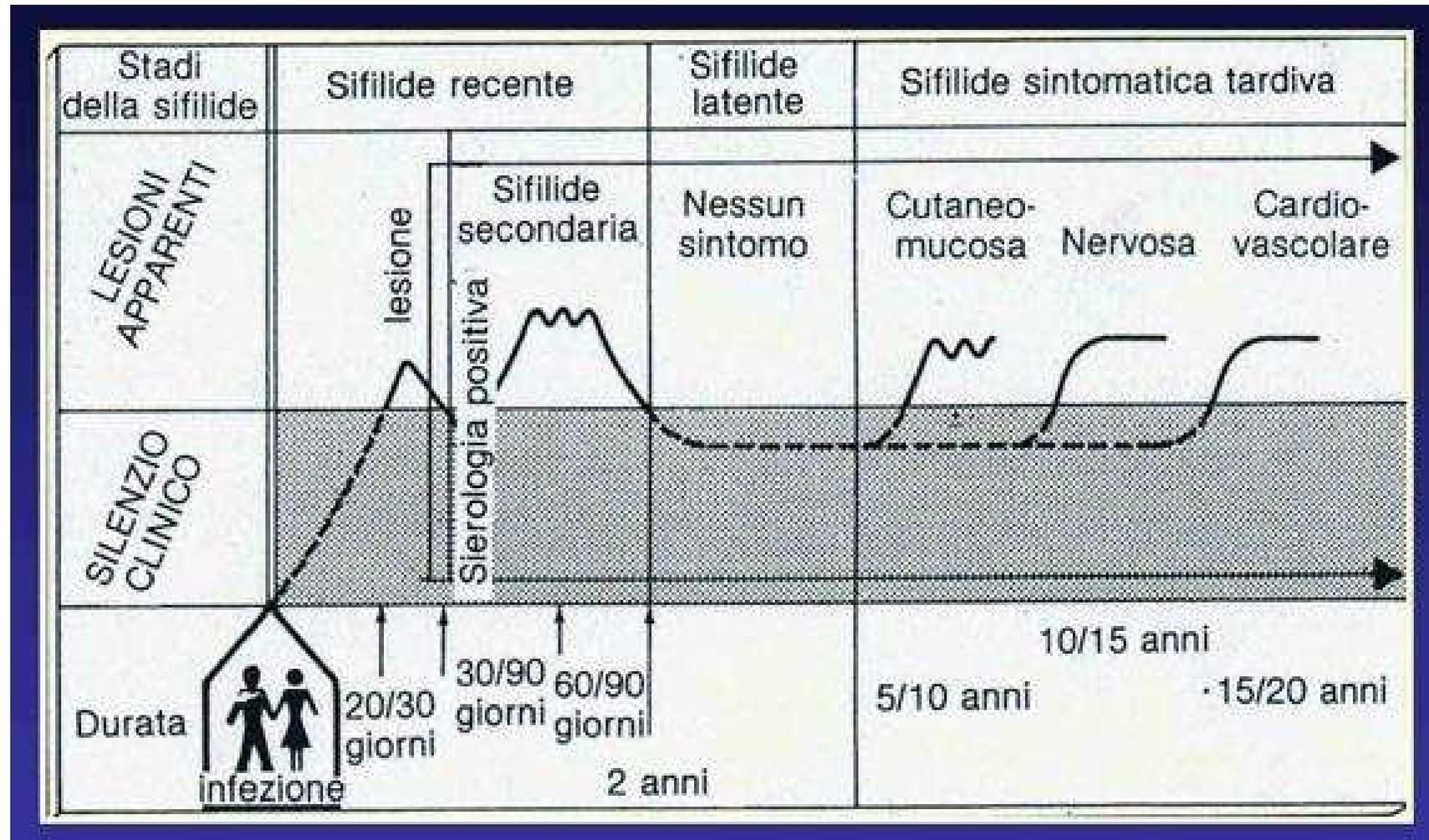


Storia naturale della sifilide non trattata

Divisione clinica in stadi (F.Ricord 1837)

- **Stadio primario:** corrisponde alla stadio dell'infezione iniziale. La lesione primaria evolve e si rimargina in 4-8 settimane.
- **Stadio secondario:** caratterizzato da manifestazioni sistemiche con eruzioni cutanee per la diffusione del *Treponema pallidum* in tutto l'organismo provocando che compaiono (va da 6 settimane a 3-4 mesi dopo l'infezione).
- **Stadio latente:** questo stadio può risolversi spontaneamente in pochi anni o può durare per l'intera vita del soggetto. Recidive muco-cutanee infettive sono possibili (latente precoce < 2 anni dopo l'infezione). Dopo 2 anni tale evento è raro e il paziente non presenta segni e sintomi (latente tardiva)
- **Sifilide tardiva o terziaria:** . Circa 1/3 delle persone non trattate sviluppa la sifilide tardiva (coinvolgimento di organi e apparati) a distanza di vari anni dall'infezione iniziale.

Storia naturale della sifilide non trattata





CONTAGIO

- La sifilide è altamente contagiosa: la dose infettante 50% corrisponde a 57 microrganismi.
- Si parla di sifilide acquisita quando il contagio avviene per contatto con lesioni luetiche contenenti le spirochete (non ci sono evidenze di trasmissione di malattia nella fase latente tardiva) o di sifilide congenita quando il contagio si verifica per trasmissione verticale dalla madre al feto.
- Il tempo di replicazione del *Treponema* nella fase d'incubazione è di circa 30 ore e la durata di questo periodo è inversamente proporzionale al numero di microrganismi infettanti. Il sangue nella fase di incubazione è contagioso.



RISPOSTA ANTICORPALE

- Dopo 2-3 settimane dal contatto si verifica un innalzamento di IgM sieriche, cui segue, entro 4-6 settimane la comparsa di IgG (durata fase primaria 8-12 settimane).
- Se la malattia non viene curata, le IgM possono permanere a vita come le IgG. Dopo terapia adeguata, invece crollano entro 3-9 mesi dall'inizio del trattamento.
- Le IgG vengono prodotte per anni in assenza di microrganismi vitali dalle cellule memoria specifiche. In più del 90% dei pazienti, anche in caso di terapia adeguata, le IgG persistono per sempre.
(le IgG non treponemiche tendono a diminuire dopo terapia)
- Circa un terzo dei pazienti con HIV o deficit immunitari e concomitante sifilide perdono le IgG specifiche.



***“CHI CONOSCE LA
SIFILIDE CONOSCE LA
MEDICINA”***

Sir William Osler



DIAGNOSI

La diagnosi di sifilide è spesso difficoltosa per la seguenti ragioni

- **Quadro clinico variabile** (solo un terzo dei casi si presenta con tutti i caratteri patognomonic* → carica infettante, lesione iniziale spesso assente o nascosta, stato immunitario del paziente, infezione pregressa)
- **Peculiare andamento dell'infezione** che, se non diagnosticata, guarisce nel 25% dei casi, più spesso diventa sistemica entro 3-6 mesi (fase secondaria) per poi entrare in un lungo periodo di latenza clinica prima di esitare nella fase terziaria

* studi tristemente famosi di Oslo in Norvegia e Tuskegee in Alabama



Diagnosi di Laboratorio

La diagnostica microbiologica della sifilide è gravata da numerose problematiche operative ed interpretative.

- *Treponema pallidum* è difficilmente isolabile in coltura e la sua identificazione microscopica o mediante PCR è condizionata dalla presenza di lesioni cutanee/mucose al momento della verifica diagnostica
- L'indagine sierologica rimane lo strumento diagnostico più accreditato nella routine clinica

INDAGINE SIEROLOGICA

Punti chiave



- sebbene ci sia un gran numero di anticorpi identificabili, essi non sono protettivi contro *Treponema pallidum*
- l'interpretazione della sierologia della sifilide richiede esperienza
- il tipo di anticorpi, il loro titolo e la classe anticorpale variano a seconda dei differenti stadi della infezione
- la presenza o l'assenza di certi anticorpi non va sempre intesa come segno di guarigione della malattia (non esiste un marker di guarigione)

INDAGINE SIEROLOGICA

Quali sono gli obiettivi?



1. Testare grandi quantità di sieri a scopo di screening o diagnostico (**SCREENING**)
2. Confermare la diagnosi di sifilide in pazienti con test di screening reattivo o con una sospetta diagnosi clinica di lue (**CONFERMA DIAGNOSTICA**)
3. Misurare quantitativamente gli anticorpi allo scopo di determinare l'attività clinica della malattia o per seguirne l'andamento in risposta alla terapia (**FOLLOW-UP**)



INDAGINE SIEROLOGICA

L'indagine sierologica si basa essenzialmente su due tipologie di ricerche

NON TREPONEMICHE

- evidenziano **anticorpi** di classe IgG e IgM **non specifici** diretti verso antigeni lipoidei sia del *Treponema pallidum* sia originati dalla sua interazione con i tessuti dell'ospite.

TREPONEMICHE

- evidenziano **anticorpi** di classe IgG e IgM **specifici** diretti verso antigeni di *Treponema pallidum*



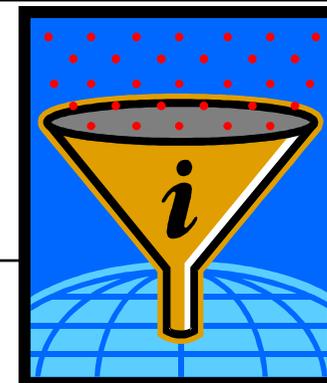
INDAGINE SIEROLOGICA

TEST NON TREPONEMICI

- REAZIONE DI WASSERMANN (1906) fissazione del complemento (importanza storica e non in uso)
- VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*): reazione di microfloculazione, l'antigene è una miscela di cardiolipina, lecitina e colesterolo. Può essere esaminato sia il siero che il liquor.
- RPR (*Rapid Plasma Reagine*): reazione di macrofloculazione, l'antigene è la cardiolipina (componente mitocondriale che può essere liberato per la necrosi dei tessuti come si verifica nella sifilide)

TEST NON TREPONEMICI

Quello che bisogna sapere



- Positivizzano 3-5 settimane dopo l'infezione
- Riflettono l'attività della malattia se ricercati con metodo quantitativo (attività del *Treponema* sui tessuti)
- RPR ha dimostrato una sensibilità maggiore rispetto a VDRL nello stadio primario della malattia (86% verso 78%*), si eguagliano invece nella bassa specificità (diretti verso componenti cellulari)
- I titoli VDRL non corrispondono a quelli RPR, ne consegue che l'accertamento sequenziale del titolo anticorpale deve sempre impiegare lo stesso tipo di test

*LaFond RE, Lukehart SA, Jan Clin Microbiol Rev 2006; 19: 29-49

TEST NON TREPONEMICI

Quando servono?

- ❑ Come conferma della reattività ad uno screening iniziale
- ❑ Come monitoraggio dell'attività della malattia
- ❑ Nel follow-up della terapia
- ❑ Nel sospetto di neurosifilide



TEST NON TREPONEMICI

Come interpretarli



- Si positivizzano nelle fasi precoci di malattia (3-5 settimane dopo l'infezione): un titolo $> 1:16$ è di norma indicativo di malattia attiva (da interpretare alla luce dei dati clinici)
- Nell'accertamento sequenziale del titolo anticorpale, un incremento dello stesso di quattro volte o più è caratteristico della fase evolutiva della sifilide primaria
- Nel monitoraggio terapeutico una riduzione persistente del titolo anticorpale, spesso fino alla sua negativizzazione, è prova di efficacia della cura

TEST NON TREPONEMICI

Da non dimenticare

Possibilità di falsi positivi

- ❑ In popolazione a basso rischio può sfiorare il 50%, anche se raramente a titoli $> 1:8$ (bassa specificità)
→ non adatti per lo screening
- ❑ Anticorpi anti-fosfolipidi, malattie autoimmuni, gravidanza (anticorpi *naturali*), uso di droghe somministrate in vena, fase acuta di numerose malattie infettive sia batteriche che virali
- ❑ Infezioni dovute ad altri treponemi patogeni (importanza della provenienza geografica della paziente)

Possibilità di falsi negativi

- ❑ stadio primario di malattia
- ❑ effetto *prozona* → SEMPRE analizzare il siero intero e diluito!
- ❑ stadio di latenza

INDAGINE SIEROLOGICA

TEST TREPONEMICI

- **FTA-ABS** (*fluorescent treponemal antibodies absorption*): utilizza l'antigene in sospensione di *Treponema pallidum* del ceppo Nichols evidenzia la presenza di anticorpi treponemici mediante l'impiego di anticorpi fluorescenti anti immunoglobuline umane → personale specializzato nella lettura microscopica in fluorescenza

- **TPHA** (*treponema pallidum haemagglutination assay*)
- **TPPA** (*treponema pallidum particle agglutination assay*): gli anticorpi treponemici vengono evidenziati mediante agglutinazione di emazie/ particelle sensibilizzate con antigeni specifici

- **Test immunoenzimatici automatizzati (EIA, CMIA) e Immunoblot**: utilizzano antigeni treponemici ricombinanti

TEST TREPONEMICI

Quello che bisogna sapere



- Il TPPA rispetto al TPHA, utilizza particelle di lattice con una superficie di siti antigenici di reazione di gran lunga superiore (sino a 100 volte) rispetto alla superficie dei globuli rossi sensibilizzati; ciò comporta maggiore reattività → titolo anticorpale superiore di una/due diluizioni rispetto al TPHA
- Il test di agglutinazione treponemica (TPHA-TP) si positivizza a 4-5 settimane dal contagio, ed è meno sensibile del FTA-ABS (+ alla terza sett.) ma è più specifico e meno soggetto ad interpretazioni personali
- Molto specifici, hanno un alto valore predittivo positivo (per TPHA e TPPA le false positività sono < 2% e non superano il titolo di 1:160)

TEST TREPONEMICI

Quando servono?

- Come test di screening: i test immunometrici offrono la possibilità di un'esecuzione automatizzata con ottimi standard qualitativi*. Questi test si positivizzano già 20-30 giorni dopo il contagio (IgM).
- Come conferma della reattività ad un test non treponemico o di un sospetto clinico
- Nella sifilide congenita per la ricerca di IgM (WB)



*Yuong et Al. Int. J of STD & AIDS 2000; 11: 288-291

TEST TREPONEMICI

Quando non servono?

- Nel monitoraggio dell'attività della malattia (il titolo anticorpale non è direttamente correlato all'andamento della malattia)
- Nel follow-up della terapia (nel 90% dei casi rimangono positivi a vita anche in soggetti correttamente trattati → cicatrice sierologica)



TEST TREPONEMICI

Da non dimenticare

Possibilità di **falsi positivi**

- ❑ In popolazione a basso rischio è circa il 2% (TPHA-PA in genere non superano il titolo di 1:160)
- ❑ Infezioni dovute ad altri treponemi patogeni e spirochete (framboesia, pinta, bejel, morbo di Lyme, leptospirosi)
- ❑ Connettiviti?

Possibilità di **falsi negativi**

- ❑ Stadio primario di malattia

SENSIBILITA' DEI TEST SIEROLOGICI NELLA LUE NON TRATTATA

(modificato da McGraw-Hill 13^a ed)

<i>Test</i>	<i>STADIO DELLA MALATTIA, POSITIVITA' (%)</i>			
	<i>Primario</i>	<i>Secondario</i>	<i>Latente</i>	<i>Terziario</i>
VDRL	59-78	100	73-91	37-94
RPR	59-86	100	73-91	37-94
FTA-ABS	86-100	99-100	96-99	96-100
TPHA	64-87	98-100	96-100	94-100
TPPA	64-87	98-100	96-100	94-100
IMMUNOMETRICI	59-99	100	99-100	99-100



INDAGINE SIEROLOGICA

Per riassumere

SCREENING

- Test immunometrici

CONFERMA REATTIVITA'

- Test treponemici e non treponemici

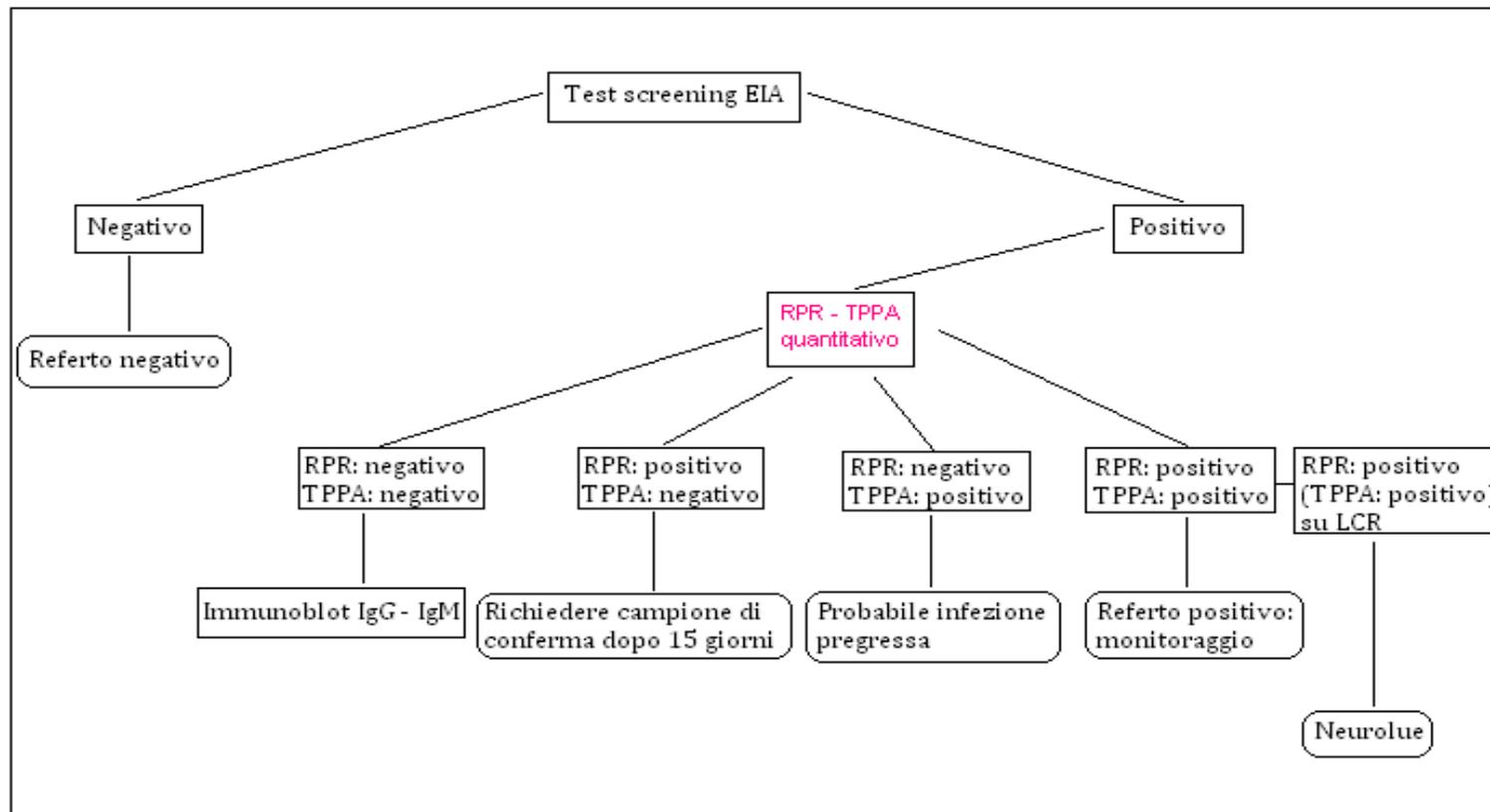
VALUTAZIONE STADIO/ATTIVITA' MALATTIA

- Test non treponemici e ricerca IgM

FOLLOW-UP TERAPEUTICO

- Test non treponemici

Protocollo diagnostico





SIFILIDE CONGENITA

- La sifilide congenita si acquisisce per passaggio transplacentare dei batteri (si parla di sifilide connatale se l'infezione avviene durante il passaggio attraverso il canale del parto)
- Ogni anno nel mondo, dei circa 12 milioni di nuovi casi di sifilide, due milioni sono rappresentati da donne in gravidanza. Sebbene la maggior parte dei casi di sifilide congenita venga diagnosticata nei Paesi in via di sviluppo, la prevalenza di lue in gravidanza, nei Paesi dell'Europa occidentale, si aggira intorno allo 0,02%.
- La trasmissione madre-feto può avvenire in qualsiasi epoca della gravidanza ma il rischio di trasmissione è basso prima del 3° mese e aumenta con il progredire della gestazione. (70-100% in caso di sifilide primaria, 40-83% in caso di sifilide latente precoce, 2,5-10% in stadio di infezione latente tardiva).

Ingall D et Al. 5th Elsevier Saunders Philadelphia 2001; 12:643-81

Herremans T, et Al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010; 29: 495-501



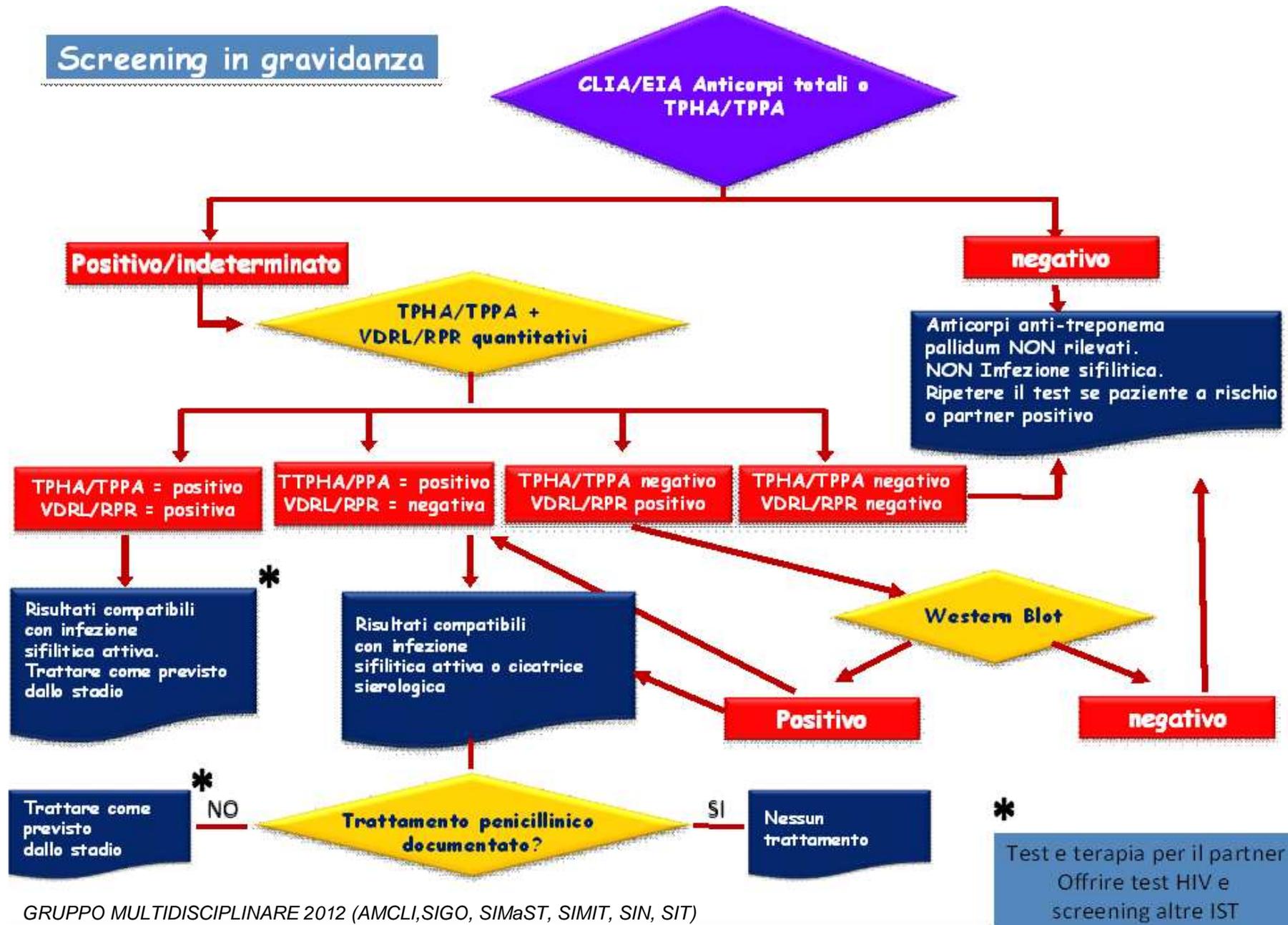
SIFILIDE CONGENITA

Il programma di screening in gravidanza (Decreto Ministeriale DPR 245 del 10.09.1998) prevede l'esecuzione del test sierologico per la sifilide al primo trimestre di gravidanza ripetibile eventualmente nel terzo trimestre nei casi ritenuti a rischio (esteso anche al partner).

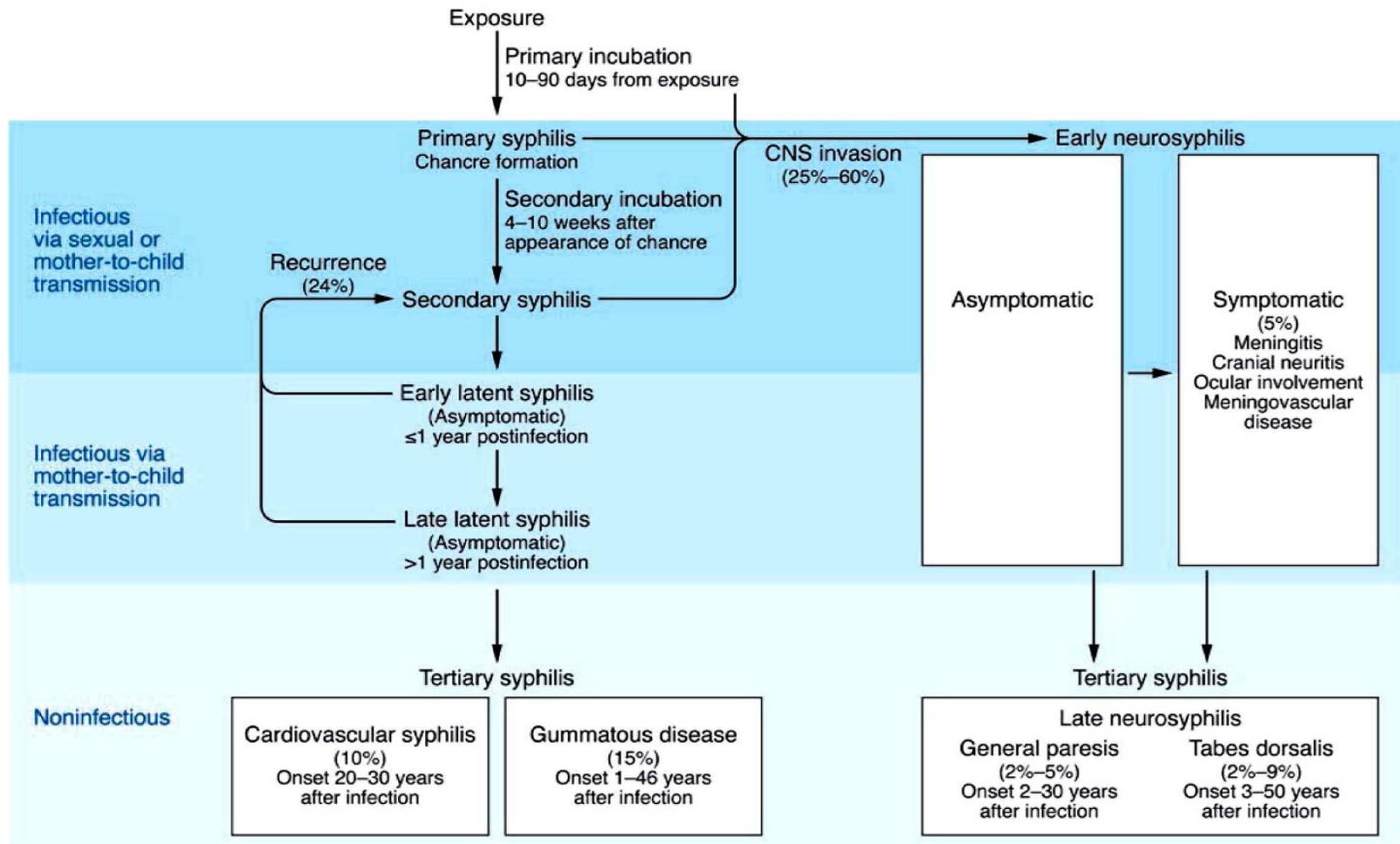
La definizione di infezione sifilitica prevede che un primo test treponemico positivo sia confermato da un secondo test treponemico. In caso di discordanza tra primo test treponemico (positivo) e secondo test treponemico (negativo) è indicato ripetere il prelievo per esecuzione del test Western Blot.

Donne con diagnosi confermata di infezione sifilitica devono essere sottoposte ad un test non treponemico (RPR, VDRL) per la definizione dello stadio dell'infezione

Screening in gravidanza



NEUROSIFILIDE





NEUROSIFILIDE

Il SNC è interessato in tutti gli stadi

Diagnosi

Rachicentesi come routine? (VDRL - su sangue → no neurologie
100% sensibilità)

Esame liquor in caso di: sintomi neurologici, oftalmici (stadio
terziario), fallimento terapeutico, forme precoci negli HIV+

Interpretazione dei risultati sierologici (VDRL) del liquor con
quelli biochimici (↑conta cellulare)

VDRL + : sufficiente per diagnosi

VDRL - : improbabile ma non esclude neurologie

Sensibilità VDRL/RPR 50% (10% in asintomatici, 90% in sintomatici)

“L’opera del maestro non deve consistere nel riempire un sacco, ma nell’accendere una fiamma”

Plutarco



Rembrandt, *Lezione di anatomia del dottor Tulp* (1632)