Modulo: Diagnostica

Capitolo: Malattie sessualmente trasmissibili

Indice

Malattie sessualmente trasmissibili (MST):

- **Batteriche**
- (Introduzione)
- Clamidia
- Gonorrea
- Sifilide
- Tricomonas
- **Virali**
- HIV
- HPV
- HSV
- HBV e HCV
- **Micosi**

Infezioni batteriche

- Ogni giorno circa 1 milione di persone infettate
- Secondo dati della WHO nel 2012 ci sono stati circa 357 milioni di nuovi casi: 131 milioni di casi di clamidia, 78 milioni di casi di gonorrea, 6 milioni di casi di sifilide 143 milioni di casi di tricomoniasi
- COMPLICANZE:

-malattia infiammatoria pelvica

-gravidanza ectopica

-Infertilità

-dolore pelvico cronico

-artropatie sieronegative

-malattia neurologica e cardiovascolare

-aumentata suscettibilità di contrarre HIV

- COMPLICANZE SE CONTRATTE IN GRAVIDANZA:

-morte fetale o neonatale

-parto prematuro

-encefalite neonatale

-infezioni oculari

-polmonite

Chlamydia trachomatis

- Infezione batterica più diffusa: nel 2012 la WHO ha segnalato 131 milioni di nuovi casi, più frequente nei giovani adulti eterosessuali. Prevalenza maggiore in paesi economicamente disagiati
- Asintomatica in oltre l'80% dei casi
- Diagnosi semplice ed economica (ricerca su urine – tampone uretrale)
- Non esiste consenso sui criteri per la diagnosi delle infezioni da Clamidia delle alte vie genitali, cosi come non ci sono test diagnostici non invasivi (immagini radiologiche o biomarkers).
- Management: anamnesi, esame obiettivo, trattamento, identificazione del/dei partner, follow-up, sorveglianza
- Screening per infezioni asintomatiche??
- Infezioni risolte spontaneamente senza essere trattate possono conferire immunità verso future infezioni, anche se la durata dell'immunizzazione non è chiara

STRATEGIE TERAPEUTICHE:

-screening delle infezioni asintomatiche

Neisseria Gonorrea

- Organismo diventato resistente a quasi tutti gli antibiotici.
- Non esistono vaccini
- Complicanze: infertilità, suscettibilità all'infezione da HIV

Terapia: (empirica 1° Linea)

1. Ceftaxime per os (400 mg/die) o ev (125-1000 mg) in monoterapia ---→ se fallisce si può incrementare la dose ev fino a 2 gr/die

2.Dupice terapia antibiotica: ceftriaxone (da 250 mg/die a 1 g/die) + azitromicina (da 1 g a 2 g/die)

3.Duplice terapia: cefixime (da 400 mg/die a 800 mg/die) + azitromicina (1 g/die)

La duplice terapia è basata su dati di sorveglianza e di predizione sulla resistenza antibiotica, non su trials clinici randomizzati

Mycoplasma genitalium

- Una delle principali cause di uretrite non gonococcica, ma non comune tra le malattie sessualmente trasmissibili nella popolazione generale.
- Uretrite non gonococcica: disuria, gocciolamento e/o irritazione uretrale + >= 5 leucociti polimorfonucleati x campo nel brush uretrale
- Microorganismo a lenta crescita, replicazione sia intra che extracellulare
- Periodo d'incubazione non noto, (dalle 4 settimane ai 60 giorni dall'inizio dei sintomi)
- La frequenza con la quale avviene la trasmissione in rapporti non protetti va dal 10% al 39.5%.

Horner PJ, 2017, J Infect Dis 216 (suppl2):S396-S4

Mycoplasma genitalium

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

- Spesso l'infezione nell'uomo è asintomatica si risolve spontaneamente, senza sviluppare segni clinici.

- Tutti i pazienti NAAT-positivi per M. genitalis dovrebbero essere ritestai dopo 3 settimane dall'inizio della terapia data l'ampia resistenza ai macrolidi.

- Molti soggetti presentano infezione persistente o ricorrente (15-20%)

- Fattore di rischio per lo sviluppo di e per l'infezione da HIV, per la capacità del micoplasma di indurre una risposta proinfiammatoria

- Potrebbe essere associato a proctite, prostatite, epididimite oltre che ad artriti postinfettive

Horner PJ, 2017, J Infect Dis 216 (suppl2):S396-S405

Mycoplasma genitalium: terapia

- PRIMA LINEA: doxiciclina 100 mg 1 x 2/die per 7 giorni

seguita da azitromicina 500mg seguita da 250 mg per 4 giorni g/die

Azitromicina 1 g/die può essere un'alternativa anche sembrerebbe favorirebbe la comparsa di resistenze ai macrolidi

-**SECONDA LINEA:** In Europa concomitante somministrazione di metronidazolo

Non raccomandato lo screening per Micoplasma in uomini asintomatici

Horner PJ, 2017, J Infect Dis 216 (suppl2):S396-S405

Sifilide

- Agente patogeno: Treponema pallidum
- Trasmissione attraverso rapporti sessuali o verticale con il parto
- Nonostante sia una patologia facilmente diagnosticabile e vi sia una terapia efficace (singola dose di penicillina G $2.4x10^6$ U im in singola somministrazione) è una patologia nuovamente emergente
- Incidenza 0.4 in Europa a 1.8% anno in Africa subsahariana
- Aumentata frequenza in particolare in Paesi sviluppati tra uomini che hanno rapporti con altri uomini (MSM)
- Particolarmente prevalente in maschi HIV +

Sifilide

- Il decorso della malattia segue generalmente 3 fasi:
- Primaria
- Secondaria
- Terziaria o latente

- Le spirochete hanno un tempo di replicazione (3-4 settimane) durante il quale il paziente è completamente asintomatico ma può trasmettere l'infezione

- Sifilide iniziale comprendente la primaria, la secondaria e la fase precoce della latente dura in genere 1-2 anni e rappresenta il periodo in cui l'infezione può essere trasmessa sessualmente

- La forma primaria si presenta dopo circa 3 settimane dall'infezione con lesione singola ulcerata asintomatica o multiple a livello delle parti del corpo coinvolte nel rapporto e linfoadenopatia locoregionale

- Tali lesioni si risolvono spontaneamente

Sifilide

DIAGNOSI

- Sierologia –> misurazione di IgM e IgG in dirette verso lipoproteine del batterio (i pù comuni sono TRUST e VDRL)
- Questi metodi non Treponema-specifici risultano positivi dopo almeno 15 giorni dalla comparsa delle lesione primaria
- I metodi indiretti possono avere inoltre problemi di cross-reattività → ridotta specificità
- I metodi sierologici treponema-specifici riconoscono anticorpi diretti verso specifici antigeni proteici del Treponema TPHA→ più specifici e danno risultati più precoci (positivi entro 10 giorni dalla comparsa della lesione)
- La ricerca diretta del microrganismo con anticorpi fluorescenti non viene più raccomandata (Wasserman)

Sifilide

TRATTAMENTO

Fase primaria:

- Penicillina G singola dose im

- In casi di allergia a penicillina:
  doxicilina 200 mg x 2 volte/die per 10-14 giorni
o ceftriaxone 1 g/die per 10-14 giorni

Fase avanzata:

- Penicillina G im 1/settimana per 3 settimane
o
- Doxiciclina in singola somministrazione per 30 giorni

Peeling RW, Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17073

HIV

- Retrovirus → due sottogruppi HIV-1 e HIV-2
- Il virus agisce distruggendo i linfociti CD4+
- HIV-1 responsabile di più del 90% dei casi di AIDS
- HIV-1 è diviso in 3 sottogruppi: M (più del 95% dei casi), N e O
- Tutti i soggetti sieropositivi se non trattati passano in AIDS entro 10 anni
- La terapia antiretrovirale è in grado di arrestare o ritardare la progressione della malattia

Deeks, BMJ, 2008:337-3172

HIV

- Dopo un contatto con fluidi infetti il rischio di contrarre la malattia è di 1/300
- Il sesso orale ha rischio inferiore rispetto a quello vaginale
- Il rischio medio per un rapporto sessuale per un maschio eterosessuale è 0.1%
- Il rischio sale al 10% in caso di rapporti ‘’mercenari’’
- Il preservativo riduce il rischio di trasmissione del 70%
- I livelli di HIV-RNA si associano al grado di riduzione dei linfociti CD4+
- Lo scopo della terapia è ridurre la replicazione virale
- Terapie di associazione sono più efficaci e riducono le varianti resistenti. Ogni cambiamento di terapia riduce le opzioni future
- L’infettività dei soggetti HIV+ rimane anche dopo negativizzazione del virus

Deeks, BMJ, 2008:337-3172

HPV

- Il papilloma virus umano (HPV) è l'infezione a trasmissione sessuale più comune nel mondo
- La prevalenza dell'infezione in maschi e femmine è del 40% circa
- Isolati più di 150 genotipi → la maggior parte raramente si associa a tumori
- 12 identificati come ad alto rischio perchè fortemente associate allo sviluppo di neoplasia (16-18-31-33-35-39-45-51-52-56-58-59)
- HPV è associato a cancro della cervice nella donna, a cancro del pene e dell'ano nell'uomo, a condilomi ano-genital ed a papillomatosi ricorrente delle vie respiratorie in entrambi i sessi
- Nel maschio HPV è stato riscontrato sia nelle cellule epiteliali sia negli spermatozoi, con una prevalenza di circa il 10%
- La presenza di HPV nello sperma potrebbe spiegare diversi casi di astenozoospermia ed infertilità inspiegati

HPV

- Il trattamento dell'HPV riguarda generalmente le lesioni macroscopiche e prevede terapie ablative volte a rimuovere il tessuto danneggiato DIAGNOSTICA?

- Molti pazienti sono tuttavia asintomatici e possono fungere da serbatoio per il propagarsi dell'infezione

- Diversi studi indicano che HPV agirebbe riducendo la motilità degli spermatozoi indipendentemente dal genotipo virale

- Problema particolarmente importante nelle coppie che intraprendono un percorso di PMA

- Il DNA di HPV si localizzerebbe a livello della membrana cellulare degli spermatozoi riducendo la capacità di penetrazione dello spermatozoo nell'oocita

- Proposte tecniche di lavaggio per eliminare il virus dalla superficie degli spermatozoi (swim up + eparinasi III sembrerebbe il metodo più efficace per la rimozione del virus)

Foresta C, Rocco L, Voltan G, Mioni R, Garolla A, Bordon P, Ferlin A. Role of human papillomavirus in human sperm infection and infertility: from a systematic literature review to a possible clinical management proposal; Andrology

HPV

- Disponibile vaccino a scopo profilattico → contiene proteine del capside virale che stimolano la risposta immune verso il virus

- Previene l'infezione delle cellule basali dell'epitelio

- Esistono due tipi di vaccino contro HPV
- Bivalente → contro 16 e 18
- Quadrivalente → contro 16, 18, 6 e 11

- In particolare il quadrivalente offre anche una cross-protezione verso altri sierotipi non contenuti nel vaccino come il 31, 33, 45, 52 e 58

- Sebbene non rappresenti una cura per l'infezione, la vaccinazione con la formula quadrivalente sembrerebbe migliorare l'eliminazione del virus, la sua diffusione e successiva infezioni

Lenzi A et al 2013 Rome Consensus Conference- statement; human papilloma virus diseases in males; BMC Public Health

HSV

Due sierotipi principali
HSV-1 → causa principale di herpes oro-labiale; può causare anche ulcere genitali
HSV-2 → più tipicamente trasmesso sessualmente causa herpes genitale

Il picco di incidenza di sieropositività di HSV-2 si ha intorno alla fase adolescenziale (primi rapporti)

Si ha poi una fase di plateau intorno ai 30 con una sieroprevalenza intorno al 15%

La presenza di anticorpi anti-HSV-1 sviluppati in seguito ad infezione orale proteggono dallo sviluppo di forme genitali

Tali anticorpi tuttavia proteggono solo parzialmente dall'infezione da HSV-2

La riduzione della sieropositività per HSV-1 nei giovani adulti li espone ad aumentato rischio di herpes genitale HSV-1 durante i primi rapporti

Attualmente HSV-1 è la causa più frequente di herpes genitale nei giovani caucasici

HSV

Manifestazioni cliniche uguali per i due sierotipi

Incubazione 4-7 giorni dal rapporto

Esordio con vascicole e papule su fondo eritematoso che tendono ad ulcerarsi con formazione di croste

Risoluzione in 2-3 settimane

Sintomi: a volte asintomatico (in particolare in chi ha già anticorpi per l'altro sierotipo), dolore locale

Sintomi più importanti nei pazienti ''naive''

In circa 50% dei casi: cefalea, febbre, disuria, linfoadenomegalia loco-regionale

Riattivazioni del virus a livello genitale sono più frequenti per HSV-2 → più frequente negli immunodepressi

Le lesioni di HSV possono rappresentare importante porta d'accesso per altre infezioni virali (HIV, HBV, HCV)

HSV

Per la diagnosi a volte l'osservazione e la storia clinica sono sufficienti

- Raccomandata comunque la diagnosi laboratoristica, sia per chiarire casi meno classici sia per distinguere tra HSV-1 e HSV-2
- Necessari test sierologici tipo-specifici → ricerca IgG specifiche (compaiono in genere dopo 3 settimane dall'evento acuto)
- Pazienti con sierologia positiva devono essere informati del potenziale rischio di trasmissione
- Alternative diagnostiche altrettanto valide sono rappresentate da:
- Colture virali (tempi lunghi)
- Amplificazione DNA virale con PCR (costi maggiori)

Gnann JW, NEJM, 2016;375:666-74

HSV

TERAPIA IL PRIMO EPISODIO DI INFEZIONE GENITALE

Farmaco	Dose	Durata terapia
Aciclovir	400 mg x 3 volte/die O 200 mg x 5 volte/die	7-10 giorni
Valaciclovir	1 g x 2 volte al giorno	7-10 giorni
Famciclovir	250 mg x 3 volte al giorno	7-10 giorni

- La terapia antivirale è efficace, sicura e ben tollerata con rarissimi episodi di allergia o cross-reazione con altri farmaci
- Efficacia dei vari preparati simile
- Terapia topica meno efficace di quella sistemica e quindi non raccomandata in herpes genitale
- Aciclovir ev solo nei casi di infezione sistemica grave

Workowski KA; MMWR Recomm Re 2015; 64 (RR-03):1-137

HSV

TERAPIA SOPPRESSIVA PER INFEZIONI GENITALI RECIDIVANTI

Terapia quotidiana giornaliera a lungo termine che può essere proposta a pazienti con frequenti recidive sintomatiche.
Tali schemi si sono dimostrati efficaci nel ridurre la la frequenza degli episodi e nel migliorare la qualità di vita

Farmaco	Dose	Durata terapia
Aciclovir	400 mg x 2 volte/die	mesi
Valaciclovir	500 mg/die o 1 g/die	mesi
Famciclovir	250 mg x 2 volte/die	8 mesi

Workowski KA; MMWR Recomm Re 2015; 64 (RR-03):1-137

HSV

TERAPIA PER RECIDIVA DI INFEZIONE GENITALE

Farmaco	Dose	Durata terapia
Aciclovir	400 mg x 3 volte/die o 800 mg x 2 volte/die o 800 mg x 3 volte/die	5 giorni 5 giorni 2 giorni
Valaciclovir	500 mg x 2 volte/die o 1 g/die	3 giorni 5 giorni
Famciclovir	125 mg x 2 volte/die o 1 g x 2 volte/die o 500 mg/die seguito da 250 mg x 2 volte/die	5 giorni 1 giorno 2 giorni

Workowski KA, MMWR Recomm Re 2015; 64 (RR-03):1-137

HBV

- Principale causa di epatiti acute e croniche, di cirrosi e di carcinoma epatocellulare
- Trasmissione parenterale e sessuale
- Il virus dell'HBV è 100 volte più infettivo dell'HIV e 8-10 volte più dell'HCV
- Dal I gennaio 1992 in Italia il vaccino è obbligatorio per tutti i neonati
- La progressione ad epatite cronica avviene nel 90% dei soggetti immunodepressi e solo nel 6% degli immunocompetenti

HCV

- Trasmissione prevalentemente per via parenterale, meno frequentemente per via sessule
- Responsabile dell'80% di tutte le epatiti post-trafusionali
- Circa il 50% dei pazienti con forma cronica non sa di essere infetti
- Non disponibile vaccino a causa della grande mutabilità del virus
- Diagnosi di infezione acuta va fatta attraverso ricerca RNA virale tramite trascrittasi inversa e PCR
- Trattamento anti-virale indicato in HIV+, cirrotici, aumento enzimi epatici, grave rischio di progressione
- Terapia efficace nel negativizzare la conta virale nei pazienti cronicizzati

Micosi

- Le infezioni micotiche possono essere divise in:
- Superficiali → trasmissione sessuale, per trauma o scarsa igiene
- Sistemiche → per disseminazione ematica in soggetti immunodepressi

- Per le forme superficiali Candida albicans è il patogeno più frequente

- Causa balaniti e balanopostiti

- Trasmissione sessuale e frequente causa di infezioni ‘’ping-pong’’

Dermatofitosi

- Micosi superficiale che colpisce la cute
- Solitamente coinvolge inguini, mani, tronco, piedi e capelli
- L’infezione inguinale (tinea cruris) può coinvolgere i genitali anche se non frequente
- Fattori favorenti: indumenti stretti e sintetici → ambiente umido e caldo

Dermatofitosi

- L’agente patogeno più frequente è Thricophyton rubrum
- Si presenta in genere come lesione cercinata a margini ben definiti, più arrosata all’esterno e con centro relativamente più chiaro
- Può essere pruriginosa
- Diagnosi clinica con conferma attraverso esame con idrossido di potassio su brush cutaneo
- Nei casi dubbi esame colturale su terreno specifico con cicloesimide
- Diagnosi differenziale: psoriasi peniena, candidiasi, eczema da contatto
- Terapia: topica con derivati azolici per 1-4 settimane
- Nel caso di forma più esteso è contemplata la terapia sistemica

Candidiasi

- Molto più frequenti delle infezioni da dermatophyte ed a trasmissione preferenzialmente sessuale
- Incidenza di balanopositi da Candida è in aumento
- Sebbene le infezioni del pene siano molto frequenti, le infezioni da Candida nella donna hanno un'incidenza 10 volte maggiore
- Studi di incidenza in maschi hanno mostrato la crescita di Candida da sampling da solco balano-prepuziale o dal meato uretrale in 15-20% dei casi (con maggior prevalenza nei maschi non circoncisi) → molti asintomatici
- La comparsa di sintomi nella donna po' avvenire 6-24h dopo il rapporto
- Le manifestazioni cliniche comprendono:
- Prurito
- Rossore del glande
- Balanite erosiva
- Lesioni papulari ed edema del prepuzio

Candidiasi: Diagnosi

- La diagnosi va effettuata con tampone uretrale e brush del solco balano-prepuziale
- E' possibile la diagnosi del preparato a fresco o esame colturale (più sensibile)
- La specie più frequentemente isolata è C. albicans (95% dei casi) seguita da C. glabrata (5% circa)

Terapia

- Detergere ed asciugare accuratamente le zone infette (garze asciutte e retrazione prepuzio)
- Nelle forme non estese è sufficiente un trattamento topico (crema, lozione o polvere) con derivato azolico per almeno una settimana
- Indagare e trattare la partner nei casi recidivanti
- Indagare la presenza di diabete nelle forme recidive

Altre micosi: Trichosporonosis

- Fa parte della normale flora della regione ano-genitale
- Causa nodulazioni brunastre, soffice e facilmente rimovibili nelle aree della peluria pubica

Malassezia

- Malassezia furfur può causare pitiriasi versicolor a livello penieno (non frequente)
- Macule ben delimitate lievemente eritematose
- Le lesioni possono essere seguite da depigmentazione legata all'effetto tossico sui melanociti
- L'esame microscopico diretto mostra aspetto a ''spaghetti e polpette''

Materiale didattico a cura della Commissione Certificazione Andrologica SIA

AREA CHIRURGICA

. Carlo Ceruti

. Danilo Di Trapani

AREA MEDICA

. Giorgio Piubello

. Paolo Turchi

Collaboratori:

. Luca Boeri

. Chiara Sabbadin

. Mirko Preto

. Mattia Barbot

Supervisor:

.Vincenzo Gentile

.