



IL NUOVO SCENARIO DELLE INFEZIONI
SESSUALMENTE TRASMESSE:
FATTORI DI RISCHIO, IMPATTO SULLA
SALUTE SESSUALE
E RIPRODUTTIVA, PREVENZIONE
PARTE II

A cura di Maurizio Guida, Salerno

Maggio 2017

INDICE - Parte seconda/1

- IST di 2° generazione rilevanti per la fertilità di coppia
- **Chlamydia Trachomatis**
 - Caratteristiche epidemiologiche e cliniche
 - Decorso e prognosi
 - Test sierologici per la ricerca degli anticorpi specifici nello studio delle sequele
 - I costi delle sequele
 - Infertilità tubarica
 - Malattia infiammatoria pelvica (PID)
 - Il modello inglese di prevenzione
 - Trattamento
- **Trichomonas vaginalis**
 - Caratteristiche epidemiologiche e cliniche
 - Diagnosi
 - Trattamento

INDICE - Parte seconda/2

- **Herpes simplex genitale**
 - Caratteristiche epidemiologiche
 - Rischio di trasmissione dell'infezione
 - Sintomatologia
 - Diagnosi
 - Complicanze
 - Trattamento
- Conclusioni
- Fonti

INFEZIONE DA CHLAMYDIA T. CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE E CLINICHE/1



- **Agente eziologico:** le Chlamydie sono batteri Gram- molto piccoli a parassitismo cellulare obbligato.
- **Epidemiologia:** si tratta di una infezione molto diffusa, forse la più diffusa, soprattutto nei giovani di età <ai 25 anni e soprattutto nelle donne. E' rara negli omosessuali.

INFEZIONE DA CHLAMYDIA T. CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE E CLINICHE/2



- **Clinica:** la sintomatologia è rara, compare dopo un periodo di incubazione da 1 a 3 settimane (media 15 giorni).
 - **Nell' uomo** è caratterizzata da segni di uretrite subacuta, che si manifesta con scarsa secrezione mucoide o mucopurulenta e disuria. L'infezione può estendersi alla prostata o all'epididimo.
 - **Nella donna** la colonizzazione uretrale e/o endocervicale, è spesso asintomatica, (scarsa leucorrea, disuria, fastidio o bruciore vulvo-vaginale).
 - **Nei neonati** di madri non trattate si possono osservare oftalmie nel 1° mese, congiuntiviti da corpi inclusi, tra il 1° e il 3° mese, polmoniti o insufficienza respiratoria per contrazione del virus durante il passaggio nel canale del parto.

INFEZIONE DA CHLAMYDIA T. DECORSO E PROGnosi



Se non trattata, l'infezione può progredire causando conseguenze sia a breve che a lungo termine, che possono, come i sintomi, rimanere "silenti".

Le complicanze nella donna, in assenza di trattamento, sono molto più gravi rispetto all'uomo:

- Bartolinite
- PID (malattia infiammatoria pelvica) (rischio >50% in caso di manovre chirurgiche sull'utero, per estensione del processo infiammatorio alle tube)
- Dolore pelvico cronico
- Peri-epatite (rara)
- Gravidanza ectopica
- Infertilità tubarica

INFEZIONE DA CHLAMYDIA T. TEST SIEROLOGICI PER LA RICERCA DEGLI ANTICORPI SPECIFICI NELLO STUDIO DELLE SEQUELE/1



- La diagnosi indiretta, mediante ricerca sierologica, non è raccomandata per la diagnosi di infezione recente da CT, tuttavia può essere utile nello studio dell'infertilità tubarica. Titoli elevati di anticorpi anti-CT si riscontrano in donne con infertilità tubarica verosimilmente correlata all'incremento del titolo anticorpale.
- Le tecniche immunoenzimatiche che utilizzano come antigene il MOMP (Major Outer Membrane Protein) o il pgp3 (proteina ricombinante di CT), hanno maggiore sensibilità e specificità, riuscendo a meglio discriminare le varie specie di Chlamydia (trachomatis, psittaci e pneumoniae), sono standardizzate, poco costose e di semplice utilizzo.

INFEZIONE DA CHLAMYDIA T. TEST SIEROLOGICI PER LA RICERCA DEGLI ANTICORPI SPECIFICI NELLO STUDIO DELLE SEQUELE/2



- Recentemente si è diffuso l'uso di test sierologici che permettono di rivelare la presenza di anticorpi specifici diretti verso diverse proteine di CT come la CHsp60 (*heat shock protein specifica della CT*). **Diversi studi hanno dimostrato una correlazione tra la presenza di anticorpi anti-Hsp-60 e lo sviluppo di sequele infiammatorie croniche o di infertilità.**
 - **Donne con anticorpi vs CHSP60 presentano una probabilità 5 volte minore di avere una gravidanza endouterina e di portare a termine la gravidanza, rispetto alle donne con sierologia negativa.**
- Uno *screening* basato sulla ricerca degli anticorpi anticlamidia può essere utile nell'identificare casi di infertilità con costi inferiori rispetto agli esami diagnostici tubarici strumentali.
- Questi test non sono invasivi e garantiscono una buona sensibilità e specificità.

Sziller 2008, Stephens 2011,

INFEZIONE DA CHLAMYDIA T. I COSTI DELLE SEQUELE



- I costi della Chlamydia sono elevati, sia sotto l'aspetto economico di sanità pubblica (ricoveri ospedalieri e trattamenti chirurgici della PID), sia per l'infertilità, che ricade sulla qualità di vita della donna e della coppia.
- In Italia il problema non è ancora abbastanza sentito, ma all'estero, già da anni, si stanno mettendo a punto programmi di screening e prevenzione, soprattutto nelle donne <25 anni e nelle popolazioni a rischio.

INFEZIONE DA CHLAMYDIA T. I COSTI DELLE SEQUELE: INFERTILITÀ TUBARICA/1



- Studiare il meccanismo che conduce al danno tubarico è difficile, in quanto non sempre è possibile trarre conclusioni scientificamente valide da studi su animali.
- Il meccanismo è complesso e ancora poco chiaro, verosimilmente riconducibile a diverse ipotesi:
 1. Danno tubarico immuno-mediato e non diretto
 2. Danno citotossico diretto sull'epitelio ciliato delle tube
 3. Anticorpi che immobilizzano gli spermatozoi

INFEZIONE DA CHLAMYDIA T. I COSTI DELLE SEQUELE: INFERTILITÀ TUBARICA/2



Review Article

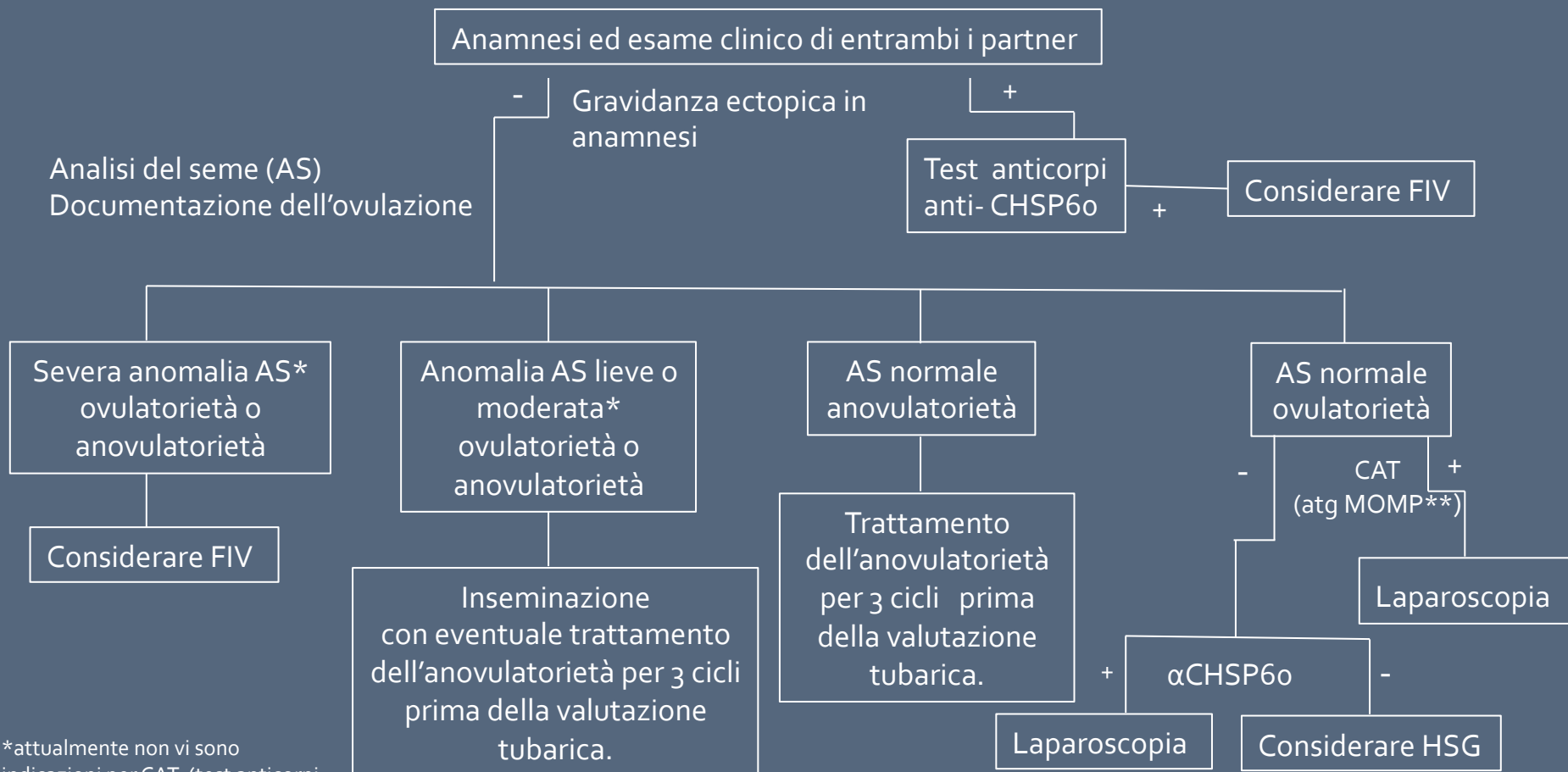
Antichlamydial Antibodies, Human Fertility, and Pregnancy Wastage

Amanda J. Stephens, Mira Aubuchon, and Danny J. Schust

Genital infections with *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) continue to be a worldwide epidemic. Immune response to chlamydia is important to both clearance of the disease and disease pathogenesis. Interindividual responses and current chlamydial control programs will have enormous effects on this disease and its control strategies. Humoral immune response to *C. trachomatis* occurs in humans and persistent antibody levels appear to be most directly correlated with more severe and longstanding disease and with reinfection. There is a close correlation between the presence of antichlamydial antibodies in females and tubal factor infertility; the closest associations have been found for antibodies against chlamydial heat shock proteins. The latter antibodies have also been shown to be useful among infertile patients with prior ectopic pregnancy, and their presence has been correlated with poor IVF outcomes, including early pregnancy loss. We review the existing literature on chlamydial antibody testing in infertile patients and present an algorithm for such testing in the infertile couple.

E' stata dimostrata una correlazione diretta tra persistenza del livello anticorpale e severità/durata della malattia e reinfezione. Inoltre, è stata dimostrata una stretta correlazione tra livello anticorpale e infertilità tubarica, insuccesso della IVF e incapacità di portare a termine la gravidanza.

PROPOSTA DI ALGORITMO DIAGNOSTICO CON RICERCA DEGLI ANTICORPI ANTICLAMIDIA NELLE COPPIE INFERTILI



*attualmente non vi sono indicazioni per CAT (test anticorpi anticlamidia) negli uomini infertili.

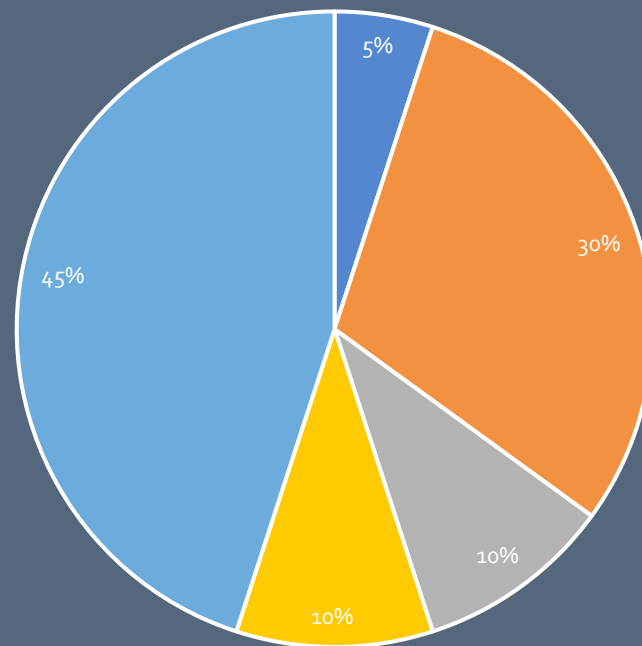
**Atg MOMP: Major Outer Membrane Protein

INFEZIONE DA CHLAMYDIA T. I COSTI DELLE SEQUELE: LA PID



- La probabilità di contrarre una PID, nelle donne infettate da Chlamidia, è più elevata anche per la maggiore probabilità di reinfezione o di co-infezione con altre IST come la Gonorrea o la vaginosi batterica, che a loro volta aumentano la suscettibilità alla PID.
- La reale incidenza della PID e delle altre possibili sequele della Chlamydia non trattata (infertilità, dolore cronico pelvico, gravidanza ectopica), la loro evoluzione nel lungo termine, così come i costi del NON trattamento, non sono purtroppo noti, a causa della variabilità dei risultati degli studi e della mancanza di omogeneità nella metodologia diagnostica utilizzata.

INFEZIONE DA CHLAMYDIA T. E PID



■ Nessun agente

■ Anaerobi/solo aerobi

■ Chlamydia T. e N. Gonorrhoeae

■ C. Trachomatis

■ N. Gonorrhoeae

Agenti microbici responsabili della PID

Mod da: Sweet, Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology, 2011

INFEZIONE DA CHLAMYDIA T. I COSTI DELLE SEQUELE E IL MODELLO INGLESE DI PREVENZIONE/1



SCREENING

The cost effectiveness of opportunistic chlamydia screening in England

Elisabeth J Adams, Katherine M E Turner, W John Edmunds

Sex Transm Infect 2007;**83**:267–275. doi: 10.1136/sti.2006.024364

Uno studio inglese ha valutato il rischio di sviluppare complicanze dopo infezione da CT, i costi dell'infezione acuta e delle sequele, per valutare il rapporto costo/efficacia dello *screening*.

Stima dei costi medi delle infezioni acute, delle complicanze e degli interventi

Condizione	Costo base (£) (DS)
<i>Condizioni acute</i>	
<i>Infezioni sintomatiche da Clamidia con ricerca attiva di trattamento</i>	
Donne	64 (6)
Uomini	61 (5)
Soggetti sottoposti a <i>screening</i> e risultati infetti (uomini/donne)	31(2)
Soggetti sottoposti a <i>screening</i> e risultati non infetti (uomini/donne)	20(2)
Soggetti che non hanno accettato lo <i>screening</i> (uomini/donne)	6(1)
Trattamento del partner	27 (2)
<i>Complicanze</i>	
PID	137 (46)
Epididimite	142 (67)
Gravidanza ectopica	762 (329)
Fattore di infertilità tubarico	10798 (4279)
Congiuntivite neonatale	41 (4)
Polmonite neonatale	612 (555)

INFEZIONE DA CHLAMYDIA T. I COSTI DELLE SEQUELE E IL MODELLO INGLESE DI PREVENZIONE/2



In riferimento alla tabella precedente, stimando quindi una progressione della PID di almeno 10%/100.000 donne /anno, offrire uno *screening* *annuale* alle ragazze e ai ragazzi di età <20 aa, potrebbe essere vantaggioso per abbattere i costi delle sequele.

TRATTAMENTO DELLE INFEZIONI DA CLAMIDIA (NON COMPLICATE)



Farmaco	Dosaggio	Somministrazione	Durata Terapia
Azitromicina	1 gr	per os	Dose singola
<i>In alternativa</i>			
Doxiciclina	100 mg x 2/die	per os	7 giorni

E' raccomandata la terapia del partner

TRICHOMONAS VAGINALIS

CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE E CLINICHE/1



- Durata dell'incubazione: 4-30 giorni
- Prevalenza negli adolescenti: 8-25%

Sintomi

- L'infezione può essere asintomatica nel 25-50%
- **Nelle donne:** secrezione purulenta, schiumosa (CO₂), talora maleodorante, giallo-verdastra o grigiasta, talora ematica, prurito vaginale e vulvare, dispareunia, pollachiuria, disuria.
- **Negli uomini:** uretriti, epididimiti, prostatiti
- **Il neonato** può acquisire l'infezione nel passaggio nel canale del parto con manifestazioni di gravità variabile, dalla asintomaticità, alla congiuntivite e alla polmonite.

TRICHOMONAS VAGINALIS CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE E CLINICHE/2



Segni obiettivi

eritema, edema , emorragie puntiformi:

- La tricomoniasi può avere un impatto negativo sulla fertilità femminile in quanto provoca cambiamenti nel muco cervicale, che rendono più difficoltosa la risalita dello sperma verso l'ovulo.
- Aumenta la probabilità di parto pretermine, PID, infertilità tubarica

TRICHOMONAS VAGINALIS: DIAGNOSI



- Alla microscopia diretta del secreto uretrale o di secrezioni del fornice posteriore il *Trichomonas vaginalis* è ben visibile nello striscio a fresco (protozoo flagellato) o colorato con orange acridina. L'esame colturale ed i test di amplificazione nucleare sia sul secreto uretrale che sulle urine (mitto iniziale dopo almeno 4 ore dall'ultima minzione) consentono un diagnosi nel circa il 100% dei casi.
- Nei casi d'infezione da *Trichomonas vaginalis* è raccomandato effettuare, nei soggetti a rischio, i test per le altre IST in particolare per l'infezione da HIV; infatti nelle donne HIV positive l'infezione da *Trichomonas vaginalis* aumenterebbe l'eliminazione genitale del virus.

TRICHOMONAS VAGINALIS: TRATTAMENTO



Farmaco	Dosaggio	Somministrazione	Durata Terapia
Metronidazolo	500 mg x2	per os	5-7 giorni
<i>In alternativa</i>			
Metronidazolo	2 g	per os	Dose unica
<i>In alternativa</i>			
Tinidazolo	2 g	per os	Dose unica

E' raccomandato il trattamento del partner e il controllo dopo 3 mesi.

HERPES GENITALE (HSV₂) CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE



- La prevalenza dell'infezione da HSV-2 aumenta con l'età, a partire dall'adolescenza (inizio attività sessuale), fino ad un picco attorno ai 40 anni.
- Si stima che in Italia circa il 10% della popolazione adulta sia infetta da HVS₂.
- I soggetti immunodepressi hanno una particolare predisposizione ad esserne colpiti.

HSV₂ - RISCHIO DI TRASMISSIONE DELL'INFEZIONE



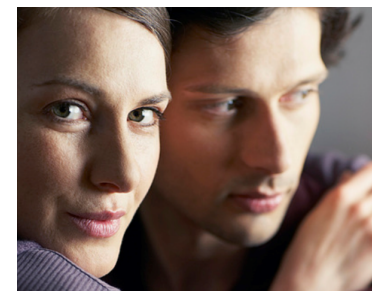
- Si trasmette facilmente per contatto (incubazione di 3-6 giorni) e tende a *recidivare*. Il virus infatti, dopo il primo episodio acuto, tende a localizzarsi nei gangli nervosi sacrali e nelle cellule dell'interno del collo dell'utero (e quindi a persistere nell'organismo).
- Da queste sedi può venire *periodicamente* messo in circolo, dando origine a nuovi episodi di malattia acuta o subacuta.
- L'infettività è maggiore durante la fase sintomatica delle recidive, in questi periodi i pazienti devono evitare i contatti sessuali.
- In assenza di lesioni la trasmissione si verifica in seguito al rilascio asintomatico del virus.
- L'efficacia del preservativo nel prevenire la trasmissione sessuale non è completamente comprovata.
- **Il rischio di trasmissione è maggiore nella direzione uomo-donna.**

HSV₂ - SINTOMATOLOGIA



- L'infezione genitale primaria spesso è clinicamente più severa delle ricorrenti.
- Nella maggioranza dei casi, sia nell'uomo che nella donna, la sintomatologia è aspecifica, spesso intervallata da lunghi periodi silenti che tuttavia non escludono la trasmissione dell'agente virale.
- Nell'uomo possono comparire **episodi di erezioni dolorose, irritazioni glandulari** recidivanti con lunghi periodi di latenza e con indagini negative per altre forme di uretrite.
- Nella donna l'herpes genitale può presentarsi con vescicole nell'area genitale, endovaginali e /o sintomatologia cistitica (dolore, bruciore, prurito, disuria) e dispareunia.
- Nel 40% dei casi si riscontra linfadenopatia satellite.

HSV₂ - DIAGNOSI



- La diagnosi clinica non è agevole perché spesso manca la caratteristica eruzione vescicolare muco-cutanea che pone il sospetto diagnostico.
- Per la diagnosi di herpes genitale ci si avvale di test sierologici, colture cellulari e della ricerca del HSV DNA mediante PCR che hanno una buona sensibilità e specificità.
- L'infezione virale è simile a quella della "*febbre labiale*", caratterizzata da piccole *vescicole dolorose* sugli organi genitali o vicino ad essi.

HSV₂ - COMPLICANZE



- L'infezione può essere complicata da sintomi sistemici (in alcuni casi unico indice di infezione), quali febbre, mialgia ed occasionalmente neuropatia autonoma, con rara evoluzione in ritenzione urinaria, meningite.
- Nelle aree ulcerate, residue dalle vescicole erpetiche non è infrequente la sovrainfezione da germi opportunisti e l'edema delle mucose.
- Se la malattia colpisce la donna in *gravidanza*, può mettere in pericolo il feto ed anche il neonato, qualora il parto si verifichi attraverso il canale vaginale (trasmissione materno-fetale).
- L'infezione da HSV di per sé non è causa di infertilità. Tuttavia, **provocando forti sbalzi ormonali, rende l'ovulazione irregolare e un probabile concepimento più difficile.**

HSV₂ – TRATTAMENTO/1



In presenza di un primo episodio di herpes genitale, la terapia consigliata dalle Linee Guida Europee (IUSTI, 2010) prevede una durata di 5 giorni, diversamente da quella americana che prevede una durata di 7-10 giorni.

Farmaco	Dosaggio	Somministrazione	Durata Terapia
Acyclovir	400 mg x 3/die	per os	5 giorni
<i>In alternativa</i>			
Acyclovir	200 mg x 5/die	per os	5 giorni
<i>In alternativa</i>			
Famciclovir	250 mg x 3/die	per os	5 giorni
<i>In alternativa</i>			
Valacyclovir	500 mg x 2/die	per os	5 giorni

HSV₂ - TRATTAMENTO/2



In caso di un successivo episodio di Herpes genitale, o nei soggetti che presentano positività per HSV₂ in assenza di storia di herpes genitale la terapia raccomandata è riportata nella Tabella seguente:

Farmaco	Dosaggio	Somministrazione	Durata Terapia
Acyclovir	200 mg x 5/die	per os	5 giorni
<i>In alternativa</i>			
Acyclovir	400 mg x 3/die	per os	3-5 giorni
<i>In alternativa</i>			
Famciclovir	125 mg x 2/die	per os	5 giorni
<i>In alternativa</i>			
Valacyclovir	500 mg x 2/die	per os	5 giorni

CONCLUSIONI



- L'infezione da Clamidia T. è attualmente la IST più diffusa.
- La diagnosi non è sempre agevole in quanto spesso decorre asintomatica o con sintomi lievi e aspecifici.
- Nelle donne, se non trattata, può dare complicanze anche gravi, tra cui l'infertilità tubarica.
- Il meccanismo che conduce all'infertilità è complesso e ancora non completamente noto.
- Anche le infezioni da HSV2 e Trichomonas vaginalis possono condurre a problemi di infertilità femminile; anche per queste infezioni non sono ancora completamente chiari i meccanismi patogenetici che portano a infertilità.

FONTI/1

- Adams EJ, et al. The cost effectiveness of opportunistic chlamydia screening in England. *Sex Transm Infect.* 2007;83:267–275.
- Akande V, et al. Impact of *Chlamydia trachomatis* in the reproductive setting: British Fertility Society Guidelines for Practice. *Hum Fertil (Camb).* 2010; 13(3): 115–125.
- Apari P. Why Sexually Transmitted Infections Tend to Cause Infertility: An Evolutionary Hypothesis. *PLoS Pathog.* 2014; 10(8): e1004111.
- Chernes TL, et al. (2006) The associations between pelvic inflammatory disease, *Trichomonas vaginalis* infection, and positive herpes simplex virus type 2 serology. *Sex Transm Dis.* 33: 747–752.
- Fichorova RN, Impact of *T. Vaginalis* Infection on Innate Immune Responses and Reproductive Outcome *J Reprod Immunol.* 2009; 83(1-2): 185–189.
- Gottlieb SL, et al. Screening and treatment to prevent sequelae in women with *Chlamydia trachomatis* genital infection: how much do we know? *J Infect Dis.* 2010;201 (Suppl2):S156-67.

FONTI/2

- Haggerty CL, et al. Risk of Sequelae after *Chlamydia trachomatis* Genital Infection in Women. *The Journal of Infectious Diseases*. 2010; 201(S2):S134–S155.
- Sziller I, et al. Circulating antibodies to a conserved epitope of the *Chlamydia trachomatis* 60 kDa heat shock protein is associated with decreased spontaneous fertility rate in ectopic pregnant women treated by salpingectomy. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2008; 59 (2): 99–104.
- LG SIU 2012.
- Sweet RL. Treatment of Acute Pelvic Inflammatory Disease. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2011; Article ID 561909.
- Stephens AJ, et al. Antichlamydial Antibodies, Human Fertility, and Pregnancy Wastage. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* Volume 2011; Article ID 525182.
- Swygard H, et a. Trichomoniasis: clinical manifestations, diagnosis and management. *J Sex Transm Infect*. 2004; 80:91-95.

FONTI/3

- Taylor BD, et al. The Role of Chlamydia trachomatis Polymorphic Membrane Proteins in Inflammation and Sequelae among Women with Pelvic Inflammatory Disease. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. 2011; Article ID 989762.
- Zanoio L, et al. Ginecologia e Ostetricia Elsevier 2011.