

1 **SIFILIDE**

2
3 **Aspetti clinici**

4 La sifilide (lue) è una malattia sistemica, dovuta al *Treponema pallidum* subspecie *pallidum*, di
5 norma a trasmissione sessuale che evolve in vari stadi e può causare, anche se raramente ,
6 danni cronici nello stadio finale (terziario). L'incubazione di circa 3 settimane (10-90 gg); cui
7 segue un'ulcera superficiale, dura e indolore (sifiloma) anche se non sempre evidente, che
8 appare nel sito di inoculo (sifilide primaria), della durata di 4-6 settimane. La localizzazione al
9 pene, vulva, ano o cavo orale è normalmente accompagnata da linfadenite loco-regionale
10 palpabile, mentre la localizzazione cervico-vaginale o rettale non è facilmente apprezzabile e
11 non si associa a linfadenite inguinale.

12 Alla fase primaria, segue un'eruzione cutanea generalizzata (sifilide secondaria con esantema
13 maculo-papulare), non sempre apprezzata dal paziente, che può interessare anche il palmo
14 delle mani e la pianta dei piedi. Nella fase secondaria è frequente la presenza di treponemi nel
15 liquido cefalo rachidiano non sempre indice, però, di patologia a carico del sistema nervoso
16 centrale. Alla questa fase fa seguito un periodo di latenza che, nei primi due anni, può essere
17 interrotta da successive eruzioni cutanee: se localizzate ai genitali o al cavo orale tali lesioni
18 risultano altamente contagiose. La latenza può durare anche tutta la vita, ma in un terzo dei
19 casi non trattati ed in un lasso di tempo estremamente variabile, può evolvere verso la fase
20 terziaria con lesioni viscerali tardive (cardio vascolari e neurologiche) e/o gomme luetiche ad
21 andamento cronico.

22 In gravidanza l'infezione non trattata porta ad infezione transplacentare con possibile aborto
23 o gravi danni al neonato. Quest'ultimo può presentare una malattia sistemica alla nascita
24 (sifilide connatale precoce, con il quadro di una sifilide secondaria) o dopo alcuni anni (sifilide
25 connatale tardiva).

26 Negli ultimi anni molti paesi, soprattutto dell'Est europeo, hanno segnalato un notevole
27 incremento dei casi di sifilide.

28
29 **Tempi di risposta anticorpale**

30 In fase iniziale, tra l'acquisizione dell'infezione e le manifestazioni cliniche, esiste un periodo
31 finestra della durata, in media, di 15-30 giorni. Con alcuni test treponemici le IgM possono
32 essere evidenziate mediamente circa 2 settimane dopo l'infezione e le IgG dopo circa 4
33 settimane; i test non treponemici positivizzano 2-4 settimane dopo la comparsa delle IgM. Al
34 momento della comparsa delle manifestazioni cliniche, la maggior parte dei pazienti presenta
35 positività sia per IgG sia per IgM. Il sifiloma primario compare di norma 3 settimane dopo
36 l'infezione (da 10 a 90 gg) per cui vi possono essere casi con lesione primaria in cui non sono
37 rilevabili anticorpi soprattutto quelli non treponemici.

38
39 **Diagnosi:**

40 La diagnosi **diretta** di infezione luetica, possibile solo presso centri specialistici, è basata
41 sulla ricerca dei treponemi (da lesione primaria e/o secondaria umida) in campo oscuro
42 (sensibilità >97%) o con immunofluorescenza diretta e va confermata, in un secondo tempo,
43 con indagini sierologiche.

44 La diagnosi diretta con tecniche di amplificazione degli acidi nucleici è tuttora sperimentale e
45 non ha validazione clinica anche se studi recenti ne hanno dimostrato una buona sensibilità
46 (>94%) e specificità (>98%) .

47 Attualmente la diagnosi di gran lunga più frequente è comunque quella indiretta, sierologica.,
48 basata sulla dimostrazione di anticorpi contro il *Treponema pallidum*.

49 La diagnosi **sierologica** di infezione luetica (in atto o pregressa) si esegue con due tipi di test:

- 50 - test treponemici che evidenziano anticorpi diretti contro antigeni specifici del *Treponema*
51 *pallidum*,
52 - test non treponemici che evidenziano anticorpi diretti contro antigeni lipoidi posseduti
53 anche dal *Treponema pallidum*, ma non specifici.

54 Alcuni test utilizzati in passato per la diagnosi di lue come la reazione di Wasserman
55 (deviazione del complemento) e il TPI (Treponema Pallidum Immobilization test) non sono più
56 usati ed hanno esclusivamente valore storico.

57 I test treponemici attualmente in uso sono:

- 58 1. TPHA (Treponema Pallidum Haemagglutination Assay) e TPPA (Treponema Pallidum
59 Particle agglutination Assay): si positivizzano 2-4 settimane dopo l'infezione, ed hanno una
60 sensibilità variabile dal 60 al 99% (bassa sensibilità solo all'esordio della malattia), ed una
61 specificità >99% .
62 2. EIA (test immunoenzimatico con antigeni ricombinanti), si positivizzano 3 settimane dopo
63 l'infezione. Hanno una sensibilità > 98% ed una specificità >97%
64 3. CLIA (test in chemiluminescenza), si positivizzano anch'essi 3 settimane, sensibilità e
65 specificità > 98% e >97%
66 4. FTA-ABS (test in immunofluorescenza con adsorbimento, attualmente poco usato) ha una
67 sensibilità dell'84% nella sifilide primaria e di circa 100% negli altri stadi, con una
68 specificità del 96%.
69 5. Western blot *Treponema p.* (IgG, IgM), sensibilità 95% per le IgG specifiche, 90% per le
70 IgM ed una specificità >99%

71 I test non treponemici attualmente in uso sono:

- 72 - RPR (Rapid Plasma Reagin - test di agglutinazione treponemica) e VDRL (Venereal Disease
73 Research Laboratorytest - di flocculazione treponemica), che si positivizzano dopo 4
74 settimane
75

76 VDRL e RPR devono entrambe essere eseguite con metodiche quantitative poiché il titolo di
77 positività del test è correlato con l'attività della malattia e con la risposta alla terapia.

78 I titoli anticorpali ottenuti con i due test, trattandosi di metodi diversi, non sono comparabili
79 tra di loro. Per non avere dati discordanti è raccomandabile eseguire questi test presso lo
80 stesso laboratorio.

81 Per entrambi i test e da segnalare la possibilità dell'effetto *prozona* (che si presenta in circa
82 il 2% degli individui con infezione) dovuto dell'eccesso di anticorpi anticardiolipina, in
83 particolar modo nello stadio stadio secondario. Si consiglia pertanto di effettuare diluizioni
84 più alte del siero (>1/8), in particolar modo quando si è davanti ad un caso clinico di sifilide
85 florida associata valori di TPHA >1/2560.

86
87 Sia per i test treponemici sia per quelli non treponemici non deve essere esclusa la possibilità
88 di risultati falsamente positivi dovuti a reazione aspecifiche e crociate:

RPR-VDRL	Infezioni acute e croniche, malattie autoimmuni (lupus eritematoso, sindrome antifosfolipidica). aravidanza. vaccinazioni. neoplasie. età avanzata.
----------	---

	treponematosi endemiche (framboesia, pinta)
TPHA-TPPA	Mononucleosi, malattie autoimmuni, treponematosi endemiche (framboesia, pinta)
<i>T. pallidum</i> IgG / IgM	Treponematosi endemiche (Bejel, framboesia, pinta)

89

90 Recentemente sono stati introdotti in commercio dei test rapidi che hanno dimostrato una
91 sensibilità ed una specificità rispettivamente dell' 85-98% e 93-98%. Questi test potrebbero
92 incrementare i programmi di screening soprattutto nei paesi in via di sviluppo dove non è
93 presente un laboratorio.

94

95 Le richieste sono generalmente fatte per

96 1. Screening (es: gravidanza, donazione, soggetti a rischio)

97 I test di screening dovrebbero essere basati sulla ricerca degli anticorpi totali in modo da
98 permettere sia la rilevazione delle IgM iniziali che delle IgG che possono permanere per
99 lunghissimo tempo.

100 I test immunometrici (EIA o CLIA) rappresentano, oggi, i test di prima scelta.

101 Anche l'associazione VDRL/RPR - TPHA/TPPA, utilizzata da molti laboratori, è valida per
102 lo screening mentre **non è assolutamente accettabile l'utilizzo della sola VDRL/RPR** in
103 quanto non è in grado di rilevare tutti i casi di infezione.

104 Se il test di screening è positivo occorre indagare i fattori di rischio e proseguire come al
105 punto 2. Se risulta negativo e vi è un dato anamnestico di rischio in un periodo inferiore
106 alle 3-4 settimane si deve procedere alla ripetizione del test.

107 Lo screening in gravidanza resta estremamente importante: dovrebbe sempre essere
108 eseguito nel primo trimestre e, nelle donne con fattori di rischio, ripetuto prima del parto.

109 2. Test di conferma per conferma positività sierologica

110 In caso di test immunometrico di screening positivo è necessario effettuare un test
111 treponemico di conferma e un test non treponemico quantitativi. Un titolo elevato di
112 VDRL/RPR è suggestivo per infezione treponemica recente e/o attiva.

113 Nei casi dubbi può essere utile la ripetizione dei test a distanza di una settimana ed
114 eventualmente all'esecuzione del Western Blot (attualmente il test più specifico).

115 Nelle forme pregresse o trattate il test treponemico è positivo a basso titolo mentre
116 quello non treponemico è generalmente negativo o positivo a basso titolo (<1/4) stabile nel
117 tempo.

118 In caso di reinfezione il titolo VDRL/RPR aumenta ed è avvalorato dall'aumento del titolo
119 di TPHA/TPPA.

120 Il valore delle IgM come indice della malattia o nell'infezione congenita è tuttora
121 controverso.

122 3. Follow up del paziente con infezione primaria/secondaria trattato

123 Da richiedere: VDRL o RPR quantitativo a 3, 6 e 12 mesi, dalla fine del ciclo terapeutico,
124 per valutarne la diminuzione del titolo in funzione della terapia (una risposta positiva alla
125 terapia comporta, in genere, una riduzione di almeno 4 volte in sei mesi del titolo
126 anticorpale).

127 La positività dei test treponemici (TPHA o TPPA) si riduce più lentamente e spesso residua
128 per tutta la vita a basso titolo (1/80-1/160). Il titolo dei test treponemici, inoltre, non
129 correla con l'attività della malattia e non dovrebbe essere usato per valutare la risposta al
130 trattamento.

131

132 Se il test di screening è stato effettuato utilizzando l'associazione TPHA/TPPA -
133 VDRL/RPR occorre effettuare un test treponemico diverso e un test non treponemico
134 quantitativi.

135 4 Diagnosi di lue congenita

136 La diagnosi di lue congenita più che sui dati di laboratorio si basa su:

- 137 • dati anamnestici (mancato o insufficiente trattamento terapeutico della lue materna),
- 138 • evidenze cliniche e radiologiche di sifilide nel neonato,
- 139 • evidenziazione istopatologica dei treponemi nella placenta e nel cordone ombelicale.

140 La diagnosi sierologica di sifilide congenita, invece, è resa difficoltosa dal passaggio
141 transplacentare degli anticorpi di origine materna.

142 L'unica ricerca sierologica di riconosciuta utilità è il dosaggio comparativo, alla nascita, dei
143 titoli di VDRL e RPR eseguito contemporaneamente sul sangue della madre e del neonato.

144 Un titolo anticorpale maggiore (di almeno quattro volte) nel neonato rispetto alla madre, è
145 fortemente indicativo di lue congenita (ma la sua assenza non esclude la malattia).

146 Non bisogna utilizzare per il test il sangue del cordone ombelicale perché può essere inquinato
147 dal sangue materno. L'esecuzione dei tests treponemici e la ricerca delle IgM specifiche sul
148 siero del neonato possono avere, seppur non sempre, un valore aggiuntivo.

149 In tutti i neonati con alta probabilità di lue congenita sono inoltre consigliati: esame del
150 liquido cefalo-rachidiano (citochimico e VDRL/RPR), ricerca dei treponemi in campo oscuro o in
151 immunofluorescenza diretta nelle lesioni e nei fluidi corporei (es: secrezione nasale).

152 Il TPHA non è validato per l'utilizzo sul liquor.

153 Nei casi dubbi è utile può essere utile ricorrere all'utilizzo del Western Blot.

154

155 5) Diagnosi di neurosifilide

156 L'interessamento del SNC può comparire in qualsiasi stadio della malattia.

157 Per la diagnosi di neurosifilide non è possibile utilizzare un singolo test.

158 La VDRL è altamente specifica, ma poco sensibile. Una VDRL positiva in un liquor non
159 contaminato da sangue è altamente probativa di neurosifilide.

160 I tests treponemici, al contrario, sono poco specifici (facile passaggio di anticorpi attraverso
161 la barriera ematoencefalica) ma più sensibili, in particolare FTA-ABS, per cui un CFS FTA-
162 ABS negativo si ritiene possa escludere la neurosifilide.

163 Indispensabile l'esame del liquor cefalo-rachidiano che evidenzierà, nella neurosifilide, pleiocitosi
164 ed aumento della componente proteica.

165

166 **Ricerca di altre Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST)**

167 Tutti i pazienti positivi dovrebbero essere indagati per altre IST batteriche, soprattutto
168 *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*.

169 In caso di ulcere genitali è utile la diagnosi differenziale con: infezione erpetica,
170 linfogranuloma venereo, ulcera molle o granuloma inguinale.

171 **A tutti i pazienti positivi per sifilide deve essere proposto il test HIV e la vaccinazione**
172 **per epatite B se non sono già stati vaccinati.**

173 Esiste una forte associazione epidemiologica tra sifilide e infezione da HIV verosimilmente
174 legata sia alla presenza di comportamenti sessuali a rischio sia alla presenza di ulcere e
175 soluzioni di continuo delle mucose che possono costituire un porta d'entrata per HIV. Nel
176 paziente HIV-1 positivo il quadro clinico può essere atipico e, soprattutto, si può verificare
177 una progressione più rapida dei diversi stadi della malattia, pertanto il management di questi
178 pazienti resta di competenza strettamente specialistica.

179

180 **Notifica e Contact tracing**

181 Tutti i casi di sifilide primaria, secondaria o latente recente sono soggetti a notifica.

182 I partner sessuali e i contatti perinatali devono essere rintracciati, sottoposti a test e
183 trattati se positivi. In particolare, in caso di Sifilide primaria dovrebbero essere rintracciati i
184 partner dei 3 mesi precedenti le manifestazioni cliniche, in caso di Sifilide secondaria quelli
185 dei 6 mesi antecedenti, in caso di Sifilide latente recente quelli dell'anno antecedente la
186 diagnosi. In caso di Sifilide latente tardiva dovrebbero essere controllati il coniuge/partner
187 fisso e i figli ed in caso di Sifilide connatale il controllo dovrebbe essere esteso alla madre ed
188 eventualmente del suo partner.

189

190 **Bibliografia essenziale**

- 191 1) Castro R et al. Evaluation of an enzyme immunoassay technique for detection of
192 antibodies against *Treponema pallidum*. *J Clin Microbiol* 2003;41:250-3
- 193 2) CDC Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. *MMWR* 2006;55(30):
194 1-94
- 195 3) Egglestone SI, Turner AJL for the PHLS Syphilis Serology Working Group. Serological
196 diagnosis of syphilis. *Commun Dis Public Health* 2000;3:158-162
- 197 4) French P. Syphilis. *BMJ*. 2007 Jan 20;334(7585):143-7
- 198 5) LaFond RE, Lukehart SA Biological basis for syphilis *Clin Microbiol Rev* 2006;19:29-49
- 199 6) Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of test
200 for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:1-21
- 201 7) Marangoni A et al. Evaluation of LIAISON *Treponema* Screen, a novel recombinant
202 antigen-based chemiluminescence immunoassay for laboratory diagnosis of syphilis.
203 *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12:1231-4
- 204 8) Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic and
205 some biologic features *Clin Microbiol Rev* 1999;12:187-209
- 206 9) Young H Guidelines for serological testing of syphilis. *Sex Transm Inf* 2000;76:403-
207 405

208

209

210 **Links Utili**

- 211 - <http://www.hpa-standardmethods.org.uk/>
- 212 - <http://www.cdc.gov/STD/default.htm>
- 213 - http://www.who.int/std_diagnostics
- 214 - <http://www.iusti.org/sti-information/pdf/guidelines.pdf>
- 215 - <http://www.pnlg.it/tskfrc/cap26.php>