

## **Sifilide o lue**

*Dr. Gianluca Russo, Mingha Africa Onlus*

### **Eziologia**

L'agente eziologico della sifilide è una spirocheta, il *Treponema pallidum*, caratterizzato da una scarsa resistenza nell'ambiente esterno e dalla difficoltà a crescere sui terreni di coltura. Pertanto questo batterio non può essere né coltivato, né osservato ad un esame microscopico diretto, ma la sua identificazione è possibile attraverso l'osservazione in campo oscuro ove appare di piccole dimensioni, spiraliforme e molto mobile.

### **Epidemiologia**

Nei paesi industrializzati fino agli anni '90 l'incidenza della malattia si era notevolmente ridotta grazie all'impiego degli antibiotici. Dal 2000 si è registrato tuttavia un aumento del numero di nuovi casi con vere e proprie epidemie locali. L'infezione ha colpito soprattutto gruppi di omosessuali maschi e soggetti dediti alla prostituzione. Sicuramente la diffusione dell'infezione da HIV e, soprattutto, la ridotta attenzione per le pratiche sessuali considerate a minor rischio per la trasmissione dell'HIV (rapporti orali non protetti), hanno contribuito a questo fenomeno. Secondo i dati dell'OMS annualmente nel mondo si registrano circa 12 milioni di nuovi casi di sifilide, di cui 2 milioni circa in donne in gravidanza, responsabili di circa 700.000 nuovi casi di sifilide congenita. La stragrande maggioranza di questi casi si registra nei Paesi a risorse limitate.

### **Patogenesi**

Il *T. pallidum* viene acquisito comunemente per contatto sessuale diretto a livello della mucosa genitale o orale attraverso lesioni di continuo muco-cutanee, talvolta anche attraverso tessuti integri. Possibile anche la trasmissione materno-fetale (sifilide congenita). La sorgente di infezione della sifilide acquisita è generalmente costituita da una delle lesioni luetiche (sifiloma

iniziale; papule cutanee e mucose del periodo secondario, in particolare se umide ed erose, a livello genitale, anale, orale, labiale). Il treponema presenta uno spiccato tropismo per le cellule endoteliali ove determina fenomeni infiammatori con richiamo in loco dei monocito-macrofagi (endoarterite luetica), cui consegue formazione di lesioni granulomatose e disseminazione sistemica del microbo. La lesione primaria (lue primaria) si manifesta nel sito di inoculo dopo circa 10-90 giorni dal contagio, mentre la disseminazione intravascolare e linfatica causa una sintomatologia sistemica secondaria con coinvolgimento cutaneo dopo 1-2 mesi (lue secondaria). Il sistema immunitario, anche in assenza di terapia, riesce a contenere l'infezione, ma nel 40% dei casi non determina una sua eradicazione. A ciò segue una fase di latenza del treponema che può durare anche molti anni, durante la quale il batterio viene circoscritto a livello tissutale da endoarteriti e lesioni granulomatose (gomme luetiche) localizzate con maggior frequenza a livello di cervello, osso, grandi vasi e articolazioni (lue terziaria).

### **Aspetti clinici e prognostici**

Classicamente si distinguono tre fasi evolutive della sifilide acquisita (primaria, secondaria, terziaria), ma nella pratica clinica non è rara l'osservazione contemporanea di manifestazioni tipiche di fasi diverse. Il periodo che intercorre tra la sifilide secondaria e terziaria è definito fase della sifilide latente. In epoca preantibiotica la prognosi era severa nella forma terziaria e in quella congenita. Attualmente la diagnosi precoce e il trattamento antibiotico sono in grado di prevenire la naturale evoluzione della malattia.

### **Sifilide primaria**

La lesione tipica, che appare nel punto di penetrazione dopo un periodo di incubazione di 20 giorni (range 10-90 giorni), è costituita da una papula (*sifilosclerosi* o *sifiloma*) non dolente, il più delle volte unica, a margini netti e regolari con base infiltrata, ricoperta da scarso essudato sieroso e con tendenza all'ulcerazione. Nei soggetti HIV positivi le lesioni ulcerative sono spesso multiple.

La lesione primaria si può localizzare ai genitali (prepuzio, solco balano-prepuziale, glande, piccole labbra, commissura vulvare posteriore, clitoride, meato uretrale, cervice uterina), alla mucosa anale, alle labbra, al cavo orale, talvolta ai capezzoli, alle dita; quasi costante la presenza di una linfadenopatia satellite non dolente. La lesione primaria, anche se non trattata, guarisce spontaneamente in 4-6 settimane.

### Sifilide secondaria

La sifilide primaria non trattata evolve in secondaria dopo 4-8 settimane. In questa fase evolutiva compaiono disturbi generali quali astenia, cefalea e anoressia; persiste di solito la linfadenopatia satellite (che può anche divenire diffusa) e possono essere visibili gli esiti della sifilosclerosi. Si associa frequentemente un esantema eritematoso costituito da lesioni rotondeggianti di colorito rosa pallido, non pruriginose, diffuse al tronco e agli arti (*sifiloderma roseolico*). Tale esantema può risolversi spontaneamente o evolvere nella forma maculopapulosa con lesioni rosso vivo e tendenza a desquamare (*sifiloderma papuloso*). La manifestazione cutanea può essere disseminata o localizzata e tipicamente è presente anche a livello palmo-plantare, ove le lesioni possono assumere aspetto necrotico e desquamante. A livello invece delle pieghe cutanee le lesioni possono confluire formando delle tipiche lesioni altamente contagiose chiamate *condilomi piani*. Può essere presente un coinvolgimento mucoso a livello labiale, orofaringeo, genitale, anale con comparsa di placche eritematose non dolenti o erosioni bianco-grigiastre. Dopo 5-6 mesi dal contagio possono comparire alterazioni pigmentarie della cute che sono patognomoniche a livello del collo (il cosiddetto collare di Venere). In tale fase può essere coinvolto anche il sistema pilifero con insorgenza di alopecia a piccole chiazze che può coinvolgere anche l'arcata sopraccigliare. Possono essere presenti infine sintomi e segni di interessamento d'organo come epatite, pericolangite, nefropatia da deposizione di immunocomplessi, gastrite ipertrofica, proctite, irite granulomatosa, etc.

### Sifilide terziaria o tardiva

Tale fase di malattia è oggi molto rara e si verifica nel 10-20% dei casi non trattati da 1 a 10-20 anni dopo l'infezione. Le lesioni di questa fase (gomma luetica) possono interessare qualsiasi organo, hanno evoluzione lenta, sono granulomatose nodulariformi, destruenti, tendenti all'ulcerazione e alla cicatrizzazione atrofica. Nella sifilide gommosa d'organo i sintomi e i segni clinici sono differenti a seconda della localizzazione della lesione luetica. I distretti più frequentemente interessati sono l'osso e le articolazioni (tipico è il dolore notturno e la tendenza a fistolizzare), la cute (*sifiloderma nodulare e gommoso*), l'apparato gastrointestinale ed in particolare il fegato. Le localizzazioni cardiovascolare e del sistema nervoso centrale sono più frequenti e meritano una trattazione a parte. La sifilide del sistema cardiovascolare si osserva nel 10% dei casi non trattati, abitualmente oltre 10 anni dopo l'infezione; la lesione più tipica è a livello dell'arco aortico dove si stabilisce una panarterite necrotizzante dei *vasa vasorum* con conseguente sviluppo di aneurisma. Il processo può anche interessare la valvola aortica causando insufficienza valvolare, o anche le coronarie determinando insorgenza di un quadro clinico di tipo anginoso. La neurosifilide si manifesta nell'8% dei pazienti non trattati, può essere più o meno sintomatica a seconda della fase della malattia. Si può osservare un coinvolgimento meningeo senza febbre, con i segni della meningite cronica e coinvolgimento dei nuclei della base, oppure un'endoarterite cerebrale diffusa con un quadro di encefalopatia multi-infartuale. Quando l'infezione coinvolge i cordoni posteriori del midollo spinale si presenta con il quadro clinico della *tabe dorsale*, caratterizzata da atassia, crisi dolorose, atrofia ottica e miopia. Altro quadro tipico è la *paralisi progressiva* che consiste in una meningoencefalite diffusa che colpisce prevalentemente la corteccia dei lobi frontali causando un deterioramento mentale progressivo con disturbi del comportamento. I pazienti HIV positivi sono più a rischio di sviluppare un coinvolgimento del sistema nervoso per cui è indicata l'esecuzione della rachicentesi in tutti i casi di sifilide precoce/tardiva anche in assenza di sintomatologia clinica.

### Sifilide latente

Questa fase di malattia inizia dopo la fine della sifilide secondaria per terminare prima della comparsa delle manifestazioni della fase terziaria. È arbitrariamente divisa in una fase iniziale e tardiva a seconda che l'infezione risalga a meno o più di 4 anni. Nella fase latente iniziale, che si osserva nel 20-30% dei pazienti non trattati, vi è la possibilità di una ricomparsa delle manifestazioni mucocutanee della sifilide secondaria con potenziale contagiosità invariata. La fase latente tardiva è invece asintomatica e non contagiosa, potendo perdurare per tutta la vita oppure evolvere in sifilide terziaria.

### Sifilide congenita

Rappresenta l'infezione a trasmissione transplacentare più importante e può avvenire in qualsiasi momento della gravidanza. Le lesioni della lue congenita si manifestano solo dopo il 4° mese di vita intrauterina, quando inizia la risposta immune fetale; per tale motivo si ritiene che la patogenesi della sifilide congenita dipenda maggiormente dalla risposta dell'ospite, piuttosto che dal microbo stesso. Il rischio di trasmissione fetale è correlato alla fase della malattia materna; nella fase acuta non trattata (sifilide primaria o secondaria) il rischio di trasmissione è del 95%, per diminuire progressivamente con il cronicizzare della malattia materna (sifilide terziaria o latente). L'infezione fetale può provocare la morte intrauterina o la prematurità. Il neonato può manifestare segni precoci (generalmente fra la 2<sup>a</sup> e la 10<sup>a</sup> settimana di vita) sovrapponibili a quelli della sifilide secondaria acquisita, oppure segni tardivi (dopo il 2° anno di vita). Le principali manifestazioni precoci sono: rinite mucopurulenta ed emorragica, pemfigo, lesioni cutanee desquamanti o papulo-squamose, alterazioni ossee (osteocondriti, osteiti, periostiti) soprattutto delle ossa lunghe e delle coste, epatomegalia, linfadenopatie, anemia, ittero, trombocitopenia, sindrome nefrosica, ritardo mentale. Le manifestazioni tardive comprendono: cheratite interstiziale, sordità da compromissione dell'VIII nervo cranico, artropatie ricorrenti (versamento bilaterale delle ginocchia di Clutton), lesioni vascolari. In un terzo circa di questi soggetti si stabilisce una neurosifilide asintomatica o

sintomatica; possono inoltre esser presenti i denti di Hutchinson, le bozze frontali protuberanti, il naso a sella, la mascella poco sviluppata, la tibia a sciabola, le ragadi labiali e anali, la sordità, la corioretinite, l'atrofia ottica, le opacità corneali.

## **Diagnosi**

La sifilide si presenta con un quadro clinico multiforme, la cui conferma diagnostica richiede l'utilizzo di test sierologici. La ricerca diretta del microrganismo è eseguita solo in centri specializzati; può essere indicata nella fase primaria mediante esame diretto con microscopio in campo oscuro di materiale proveniente dall'ulcera luetica. Gli esami sierologici, utilizzati in tutte le fasi della malattia, sono classicamente suddivisi in test treponemici, che rilevano la risposta anticorpale specifica contro antigeni di *T. pallidum* e test non treponemici, che identificano una risposta anticorpale aspecifica verso antigeni lipoidei. I test treponemici sono dotati di maggior specificità e l'eventuale positività rimane stabile nel tempo. La determinazione anticorpale può essere effettuata mediante emoagglutinazione (TPHA), metodiche immunoenzimatiche (BEIA) o in immunofluorescenza (FTA-ABS). E' possibile differenziare tra una risposta anticorpale di tipo IgG e IgM per distinguere tra forme acute/recenti e tardive. Questi test sono essenziali per la diagnosi di infezione ma, a causa della persistenza della positività nel tempo, non sono utili per il monitoraggio della terapia. I test non treponemici sono la VDRL (Venereal Disease Research Laboratory test) e la RPR (Rapid Plasma Reagent) che rilevano anticorpi antilipoidei aspecifici che si ritrovano nel siero dell'80% dei pazienti affetti da lue primaria e del 100% dei pazienti con sifilide post-primaria. La positività di un test non treponemico non è da sola sufficiente a porre la diagnosi di sifilide, ma è necessaria una conferma mediante l'utilizzo di un test treponemico. Tuttavia la possibilità di quantizzare la reazione mediante titolazione per diluizioni rende tali test estremamente utili per il monitoraggio dell'efficacia terapeutica, permettendo di documentare una diminuzione del titolo in corso di terapia antiluetica, con alcuni casi di negativizzazione a distanza.

I pazienti con sifilide e segni di coinvolgimento del sistema nervoso centrale devono essere sottoposti a rachicentesi per valutare il coinvolgimento cerebrale e intraprendere una terapia idonea. Nei pazienti con coinfezione HIV-sifilide la rachicentesi è sempre indicata. Per la conferma della diagnosi di neurosifilide è necessario che nell'esame del liquor cefalorachidiano siano presenti le seguenti condizioni: almeno 10 cellule mononucleate/mmc; una positività ad un test treponemico; una VDRL positiva o un rapporto positivo di IgG o IgM tra liquor e plasma (segno di una maggior presenza di anticorpi nel liquor rispetto al siero).

La diagnosi di sifilide congenita precoce si basa sulla ricerca, qualora possibile, del *T. pallidum* al microscopio a campo oscuro su campioni ottenuti da lesioni mucose e/o cutanee; oppure mediante sierologia specifica (VDRL e TPHA su siero e, eventualmente, anche su liquido cefalorachidiano), Rx delle ossa lunghe. La diagnosi di sifilide tardiva si basa sull'aspetto clinico del paziente e viene confermata dalla sierologia specifica.

## **Terapia**

La terapia per la sifilide si basa sull'uso della penicillina G (acquosa cristallina procaina o cristallina o benzatina) per via parenterale. Farmaci alternativi sono le tetracicline e l'azitromicina, anche se si preferisce utilizzarli solo per i casi di allergia documentata alla penicillina. In pazienti allergici alla penicillina può essere anche eseguita una desensibilizzazione, utile soprattutto nelle donne in gravidanza in cui la penicillina è l'unico farmaco che può essere utilizzato. La durata e i dosaggi da utilizzare dipendono dalla forma clinica di sifilide (vedi tabella di seguito).

Nelle fasi precoci di malattia la terapia può causare lo sviluppo di una reazione infiammatoria, nota come fenomeno di Jarisch-Herxheimer, che si manifesta entro 24 ore dalla somministrazione di penicillina con febbre, mialgie e cefalea. Tale reazione è autolimitante e dipende probabilmente dalla lisi massiva delle spirochete. Il trattamento del partner è indicato, anche qualora la sua sierologia sia negativa, quando si sia verificato un rapporto a rischio nei 60-90 giorni precedenti. A tutti i pazienti con sifilide va proposto il test per la ricerca degli anticorpi anti-

HIV. Il paziente trattato deve essere monitorizzato a 6 e 12 mesi dalla terapia mediante i test non treponemici il cui titolo anticorpale dovrebbe ridursi di circa quattro volte. Una mancata riduzione del titolo deve far sospettare un fallimento terapeutico, una coinfezione con HIV, un coinvolgimento del sistema nervoso centrale o una reinfezione.

**Tabella:** Schema diagnostico-terapeutico della sifilide

<b>Forma clinica</b>	<b>Test sierologici</b>		<b>Terapia di I<sup>a</sup> scelta</b>	<b>Terapie alternative</b> (allergia alla penicillina)
	Test non treponemici	Test treponemici		
<b>Sifilide precoce:</b> primaria, secondaria, latente (<1anno)	Positivi	BEIA IgM pos	Penicillina benzatina 2.4 MU i.m. in dose singola	Doxiciclina 100 mg x 2/die per 14 giorni o Azitromicina 2 g per os in dose singola (rischio resistenze)
<b>Sifilide latente</b> >1 anno	Positivi	BEIA IgG pos BEIA IgM neg	Penicillina benzatina 2.4 MU i.m./sett per 3 settimane	Doxiciclina 100 mg x 2 per 28 giorni
<b>Neurosifilide</b>	Positivi; VDRL e RPR pos anche nel liquor	BEIA IgG pos BEIA IgM neg	Penicillina G 3-4 MU x 6/die ev per 10-14 giorni	Ceftriaxone 2 g/die ev o i.m. per 14 giorni (rischio di fallimento)
<b>Sifilide in gravidanza</b>	Positivi	Positivi	Penicillina benzatina 2.4 MU/settimana i.m. per 3 settimane	Nessuna altra terapia è ugualmente efficace, tentare la desensibilizzazione