



RAPPORTI ISTISAN 20|15

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Convegno

Le Infezioni Sessualmente Trasmesse. Scenari attuali e prospettive future: proposte operative per un corretto inquadramento diagnostico e assistenziale

Università Sapienza
Roma, 19 febbraio 2019

ATTI

a cura di B. Suligoj, M.C. Salfa, A.T. Palamara



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Convegno

**Le Infezioni Sessualmente Trasmesse.
Scenari attuali e prospettive future:
proposte operative per un corretto
inquadramento diagnostico e assistenziale**

**Università Sapienza
Roma, 19 febbraio 2019**

ATTI

a cura di

Barbara Suligoj (a), Maria Cristina Salfa (a),
Anna Teresa Palamara (b)

(a) Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

**Rapporti ISTISAN
20/15**

Istituto Superiore di Sanità

Convegno. Le Infezioni Sessualmente Trasmesse. Scenari attuali e prospettive future: proposte operative per un corretto inquadramento diagnostico e assistenziale. Università Sapienza. Roma, 19 febbraio 2019. Atti.

A cura di Barbara Suligoi, Maria Cristina Salfa, Anna Teresa Palamara
2020, iii, 82 p. Rapporti ISTISAN 20/15 (in italiano e in inglese)

Le infezioni sessualmente trasmesse (IST) costituiscono un gruppo di malattie infettive molto diffuse che colpiscono milioni di individui in tutto il mondo. Spesso le persone con una IST non presentano sintomi e, quindi, non essendo consapevoli di avere un'infezione, possono trasmetterla ad altri attraverso rapporti sessuali non protetti. Se non vengono diagnosticate correttamente e trattate in tempo, le IST possono causare serie complicanze, come infertilità, tumori, danni gravi al neonato se contratte in gravidanza, e possono aumentare il rischio di acquisire o trasmettere l'infezione da HIV. Questa giornata ha promosso le conoscenze e la ricerca relativa ai vari aspetti delle IST, ha presentato i risultati di un'analisi dettagliata dei percorsi e dei flussi delle persone con un sospetto di IST in Italia, ha evidenziato alcune criticità del sistema, individuando soluzioni adeguate per monitorare la diffusione di queste infezioni (compreso l'HIV) e proponendo percorsi diagnostico-terapeutici adeguati.

Parole chiave: Infezioni sessualmente trasmesse; complicanze; percorsi diagnostico-terapeutici

Istituto Superiore di Sanità

Conference. Sexually Transmitted Infections. Current and future prospects: proposals for a correct diagnosis and treatment. Università Sapienza. Rome, February 19, 2019. Proceedings.

Edited by Barbara Suligoi, Maria Cristina Salfa, Anna Teresa Palamara
2020, iii, 82 p. Rapporti ISTISAN 20/15 (in Italian and in English)

Sexually transmitted infections (STI) are widely spread worldwide, affecting millions of people every year. Often, people with an STI do not experience any problems and they may pass it on to others unintentionally through sexual intercourse not protected by a condom. STIs, if not treated in time, can cause serious complications, such as infertility, tumours, serious damage to the unborn child (if the mother has an infection during pregnancy), and may increase the risk of getting or transmitting the Human Immunodeficiency Virus (HIV). This day promoted knowledge and research related to STI, presented the results of a study on people with STI in Italy, highlighted some critical aspects of health system, identifying suitable solutions to monitor the spread of these infections (including HIV) and proposing adequate diagnostic and therapeutic pathways.

Key words: Sexually transmitted infections; Complications; Diagnostic and therapeutic pathways

Il presente rapporto raccoglie le relazioni presentate il 19 febbraio 2019, in occasione dell'evento conclusivo del progetto intitolato "Percorso diagnostico assistenziale delle IST: individuazione di criticità e inapproprietezze nei percorsi; proposte operative di implementazione del sistema territoriale per un corretto inquadramento diagnostico-assistenziale", realizzato con il supporto finanziario del Ministero della Salute – fondi capitolo 4310.

Si ringraziano tutti i moderatori e i relatori che hanno partecipato all'evento.

Per informazioni su questo documento scrivere a: barbara.suligoi@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it

Citare questo documento come segue:

Suligoi B, Salfa MC, Palamara AT (Ed.). *Convegno. Le Infezioni Sessualmente Trasmesse. Scenari attuali e prospettive future: proposte operative per un corretto inquadramento diagnostico e assistenziale. Università Sapienza. Roma, 19 febbraio 2019. Atti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporti ISTISAN 20/15).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Silvio Brusaferrò*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Sandra Salinetti e Manuela Zazzara*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



INDICE

Prefazione

<i>Claudio D'Amario</i>	iii
-------------------------------	-----

Introduzione alla giornata

<i>Barbara Suligoj, Anna Teresa Palamara</i>	1
--	---

Lecture magistrali

Sexually Transmitted Infections and globalisation: burden and strategies

<i>Antonio Carlos Gerbase</i>	5
-------------------------------------	---

Infezioni Sessualmente Trasmesse e tumori

<i>Massimo Tommasino, Luisa Galati</i>	9
--	---

Tavola rotonda “Un approccio multidisciplinare alle IST”

Ruolo dell'andrologo

<i>Andrea Isidori, Daniele Gianfrilli, Andrea Lenzi</i>	17
---	----

Ruolo del dermatologo

<i>Stefano Ramoni</i>	21
-----------------------------	----

Ruolo del ginecologo

<i>Francesco De Seta</i>	22
--------------------------------	----

Ruolo dell'igienista

<i>Giuseppe La Torre</i>	24
--------------------------------	----

Ruolo dell'infettivologo

<i>Ivano Dal Conte, Mariaelisabetta Scarvaglieri, Anna Lucchini, Massimiliano Mistrangelo</i>	25
---	----

Ruolo del microbiologo

<i>Maria Agnese Latino, Manola Comar</i>	31
--	----

Ruolo del pediatra

<i>Marcello Lanari, Sara Scarpini, Arianna Dondi</i>	33
--	----

Ruolo dello psicologo

<i>Anna Maria Luzi, Rosa Dalla Torre</i>	38
--	----

Progetto per un percorso diagnostico-assistenziale delle IST

Presentazione del Progetto IST

<i>Barbara Suligoj, Anna Teresa Palamara</i>	43
--	----

Razionale e aspetti metodologici del Progetto IST

<i>Maria Cristina Salfa</i>	44
-----------------------------------	----

Scelta dei metodi di laboratorio del Progetto per un percorso diagnostico-assistenziale delle IST

Progetto IST: Unità Operativa di Torino <i>Anna Maria Barbui</i>	49
Progetto IST: Unità Operativa di Napoli <i>Mario Delfino, Maria Guarino</i>	52
Progetto IST: Unità Operativa di Palermo <i>Teresa Fasciana, Giuseppina Capra, Anna Giammanco</i>	58
Progetto IST: Unità Operativa di Firenze <i>Patrizia Bordonaro, Viola Magini, Gian Maria Rossolini</i>	69

Raccolta e presentazione dei dati del Progetto per un percorso diagnostico-assistenziale delle IST

Piattaforma per la raccolta dei dati del Progetto IST <i>Franco Di Pangrazio</i>	75
Presentazione e discussione dei risultati del Progetto IST <i>Maria Cristina Salfa</i>	79

PREFAZIONE

Il Ministero della Salute da sempre ritiene che la gestione delle Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) sia un problema di sanità pubblica che necessita di un piano strategico di prevenzione che comprenda la conoscenza aggiornata della diffusione delle IST, l'utilizzo di protocolli diagnostico terapeutici condivisi e la possibilità di accedere a strutture sanitarie pubbliche specializzate. Una particolare attenzione è stata sempre rivolta alla realizzazione di strutture sanitarie di eccellenza (con caratteristiche assistenziali ben definite e che consentano un intervento rapido ed efficace ad interrompere la catena del contagio), ai gruppi di popolazione più vulnerabili, alla formazione del personale sanitario, nonché al ruolo della corretta informazione per promuovere "il sesso sicuro" e diminuire l'impatto delle IST.

L'evento "Le Infezioni Sessualmente Trasmesse Scenari attuali e prospettive future: proposte operative per un corretto inquadramento diagnostico e assistenziale" rappresenta il momento conclusivo del Progetto "Percorso diagnostico-assistenziale delle IST: individuazione di criticità e inappropriately nei percorsi; proposte operative di implementazione del sistema territoriale per un corretto inquadramento diagnostico-assistenziale", realizzato con il supporto finanziario del Ministero della Salute.

Questa giornata, dal taglio precipuamente scientifico, ha promosso le conoscenze e la ricerca relativa ai vari aspetti delle IST, ha presentato i risultati di un'analisi dettagliata dei percorsi e dei flussi delle persone con un sospetto di IST in Italia, ha evidenziato alcune criticità del sistema, individuando soluzioni adeguate per monitorare la diffusione di queste infezioni (compreso l'HIV) e proponendo percorsi diagnostico-terapeutici adeguati.

Claudio D'Amario
*Direzione Generale della prevenzione sanitaria,
Ministero della Salute*

INTRODUZIONE ALLA GIORNATA

Barbara Suligoi (a), Anna Teresa Palamara (b)

(a) *Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità*

(b) *Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma*

Le Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) costituiscono un vasto gruppo di infezioni che si trasmettono prevalentemente per via sessuale, che colpiscono ogni anno milioni di persone e le cui cure assorbono ingenti risorse finanziarie

Nel 2016, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito la lotta alle IST uno dei principali obiettivi di salute pubblica a livello globale e ha proposto un piano strategico che prevederebbe l'azzeramento del numero delle nuove infezioni entro il 2021.

Spesso le persone con una IST non presentano sintomi e, quindi, non essendo consapevoli di avere un'infezione, possono trasmetterla ad altri attraverso rapporti sessuali non protetti. Se non vengono diagnosticate correttamente e trattate in tempo, le IST possono causare serie complicanze, come infertilità, tumori, danni gravi al neonato se contratte in gravidanza, e possono aumentare il rischio di acquisire o trasmettere l'infezione da HIV (*Human Immunodeficiency Virus*).

La dispersione delle persone con IST in diversi ambiti sanitari (dal medico di medicina generale alle diverse branche specialistiche, sia nel pubblico che nel privato) rende difficoltosa la raccolta accurata di dati sulla diffusione di queste infezioni e non permette di verificare l'efficacia dei percorsi assistenziali attualmente in atto. A questo va aggiunta la scarsa conoscenza e capacità di riconoscere le manifestazioni cliniche delle IST e i fattori di rischio ad esse connessi, soprattutto tra i giovani.

La scarsa presenza se non addirittura l'assenza di sintomi, la difficoltà a riconoscere i segni di una probabile IST, la mancanza di una figura sanitaria di riferimento dedicata a queste patologie, contribuiscono ad alimentare la quota di sommerso e la diffusione di queste infezioni. I dati italiani a disposizione infatti confermano un aumento costante del numero di persone con IST dal 2005.

Alla luce di queste evidenze, tra il 2017 e il 2019 è stato realizzato, con il supporto finanziario del Ministero della Salute, il Progetto "Percorso diagnostico assistenziale delle IST: individuazione di criticità e inappropriately nei percorsi; proposte operative di implementazione del sistema territoriale per un corretto inquadramento diagnostico-assistenziale" (di seguito indicato come Progetto IST), che ha visto il Centro Operativo AIDS del Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità come coordinatore e il Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive della Sapienza Università di Roma come co-coordinatore. Durante i due anni del Progetto, in un ampio campione di pazienti arruolati in diverse aree geografiche, è stata condotta un'analisi dettagliata dei percorsi e dei flussi delle persone con un sospetto di IST, al fine di evidenziare alcune criticità del sistema, individuare soluzioni adeguate per monitorare la diffusione di queste infezioni, tra cui quella da HIV, e proporre percorsi diagnostico-terapeutici adeguati, i cui risultati sono stati presentati durante l'evento conclusivo del Progetto che si è svolto a Roma il 19 febbraio 2019.

La rilevanza e la complessità di queste patologie, sia sotto il profilo di salute individuale che di sanità pubblica, sono state analizzate da vari punti di vista nelle relazioni qui presentate al fine di fornire uno scenario esauriente e attuale delle IST in Italia e dei possibili approcci assistenziali-diagnostico-terapeutici.

Di seguito le sezioni in cui sono state organizzate le relazioni presentate durante la giornata:

- *Letture magistrali*
- *Tavola rotonda “Un approccio multidisciplinare alle IST”*
- *Progetto per un percorso diagnostico-assistenziale delle IST*
- *Scelta dei metodi di laboratorio del Progetto per un percorso diagnostico-assistenziale delle IST*
- *Raccolta e presentazione dei dati del Progetto per un percorso diagnostico-assistenziale delle IST*

Lecture magistrali

SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS AND GLOBALISATION: BURDEN AND STRATEGIES

Antonio Carlos Gerbase

Geneva Foundation for Medical Education and Research HIV/AIDS and other Sexually Transmitted Infections Program, Geneva, Switzerland

International scenario

Since ancient times epidemics travelled with caravans and ships from east to west and from west to east as well as medical practices (e.g. Islamic medicine influence in Salerno and Montpellier medical schools).

Modern times global exchange was strongly developed from 15th century when the Americas were incorporated to the already existent international commercial networks (1).

Today, epidemics travel with cars, buses, ships and airplanes, from east to west, and from west to east as well as medical practices (e.g. Centers for Disease Control and Prevention, CDC; European Centre for Disease Control and Prevention, ECDC; World Health Organization, WHO; Istituto Superiore di Sanità, ISS).

Globalisation can be defined as a secular trend of interactions among populations, resulting in increase of commercial, political, institutional and individual contacts worldwide. This trend includes health issues, from infections dissemination to international aid and agreements.

Recently there has been a debate about the use of the terms International and Global health.

The present trend is to use Global health, which, according to some opinions, considers “one” global population, which should be treated in a supra-national way and facilitate the global activities of United Nations (UN) and non-governmental organizations.

This may be related to academic supra-national research issues, national bilateral interests and implementation of international Non-governmental Organizations projects. Issues related to global governance are closely related and include attempts to re-discuss the UN role in health issues.

Traditionally, international health has involved the efforts of governments, institutions, and groups located primarily in the richest areas in the north of the globe (mainly North America and Europe) to improve the health of people living in poorer areas to the south of the globe (mainly in Africa, Asia and Latin America).

Experts are still debating the issue and, for the most people, global health and international health are the same.

Some contemporary conservative governments are mentioning the threats of what they call “Globalism.” This position, linked to national political agendas, is much related to the refuse to follow UN and European Union (EU) agreements, to increase commercial protectionism, to make immigration more difficult, to increase nationalists approaches and even considering to exit regional and international mechanisms. Meanwhile the world commerce and communication continue at full speed.

Sexually Transmitted Diseases global burden

Quantifying Sexually Transmitted Infections (STI) prevalence and incidence is important for planning interventions and advocating for resources. WHO has produced global and regional prevalence and incidence estimates of four curable STIs in 15 to 49 years old men and women approximately every 5 years since 1995 (1995, 1999, 2005, 2008, 2012 and 2016).

The four infections are: Chlamydia (*Chlamydia trachomatis*), Gonorrhoeae (*Neisseria gonorrhoeae*), Trichomoniasis (*Trichomonas vaginalis*) and Syphilis (*Treponema pallidum*).

The estimation methodology used in 2012 and 2016 includes:

- STEP 1. *Collecting and standardizing STI prevalence data*
 - Data collection: PubMed search by country, outreach to WHO regional advisors, other experts
 - Inclusion criteria: Representative of general population, no apparent bias in selection of study participants, used an internationally recognized diagnostic test, sample size of over 100, and for 2016 estimates – samples collected between 2009 and 2016
 - Data standardized: Data adjusted to reflect performance characteristics of diagnostic test used, geography (urban/ rural) and age (chlamydia only).
- STEP 2. *Generating regional estimates (10 regions)*
 - For all regions (except North America) prevalence estimates based on available data
 - If 3 or more data points: Bayesian meta-analytic approach
 - If less than 3 data points: ratios used (e.g., ratio of prevalence of chlamydia in men to women = 0.8)
 - North American estimates based on CDC published estimates for US
 - All regional prevalence estimates were increased by 10% to reflect higher risk populations.

A new software, “Spectrum STI”, is being used as an important estimation tool.

It is a statistical trend fitting model that uses existing prevalence data to estimate trends in prevalence, incidence rate and incident cases in men and women 15 to 49 years of age. Its scope includes syphilis, chlamydia and gonorrhoeae.

It is a tool country can use to look at trends over time to:

- Inform advocacy, program planning & evaluation, policy and strategy
- Identify data gaps and check data quality
- Support capacity building in surveillance.

It was developed by “Avenir health” (2) with financial support from WHO.

For all regions, except North America, incidence estimated from prevalence using the approximation: $\text{Incidence} = \text{Prevalence} / \text{Average duration of infection}$.

Regional values of average duration of infection for men and women based on literature and expert consultations.

These values are based on:

- Likelihood of being symptomatic or asymptomatic
- Probability of getting treated if symptomatic or asymptomatic and when
- Average duration of infection if treated or not treated
- For North America published national US incidence estimates used.

Table 1 presents the WHO 2016 STI Estimates of incidence rates adults (15 to 49) by WHO Region.

Table 1. STI Estimates of incidence rates adults (15 to 49) by WHO Region, 2016

WHO Region	No. new cases of curable STI* (million)
Africa Region	86
Region of the Americas	75
South-East Asia Region	51
Eastern Mediterranean Region	34
European Region	23
Western Pacific Region	108
Total	376

*curable STI (chlamydia, gonorrhoeae, syphilis and trichomoniasis)

Table 2 includes STI global estimates by infection, in 2016.

Table 2. STI global estimates by infection

Sexually transmitted infection	No. (million)
Chlamydia	127
Gonorrhoeae	87
Syphilis	6
Trichomoniasis	156
Total	376

Source: chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. Bulletin of the World Health Organization, 2019.

The 2018 WHO “Report on global sexually transmitted diseases surveillance” (3) concludes that: “The global burden of STIs remains high. In 2016, there were an estimated 376 million new infections (more than 1 million per day) of the four curable STIs – chlamydia, gonorrhoeae, syphilis and trichomoniasis. Prevalence rates vary by the WHO region. The burden of viral STIs is similarly high, with an estimated 417 million prevalent cases of herpes simplex virus infection and approximately 291 million women infected with Human PapillomaVirus (HPV) (1). In contrast, many countries have achieved successful control of chancroid and lymphogranuloma venereum infections, which have nearly disappeared”.

Global Control Strategy

STIs remain significant global health issues and effectively addressing STIs can have the following outcomes:

- combating antimicrobial resistance;
- eliminating adverse neonatal outcomes;
- reducing Human Immunodeficiency Virus (HIV) transmission;
- preventing cancer;
- decreasing burden of infertility;
- supporting health of young people.

The WHO “Global Health Sector Strategy on Sexually Transmitted Infections 2016-2021” (4) has the vision of zero new STI infections, zero STI-related deaths and zero discrimination in a world where everybody has free and easy access to prevention and treatment services for STIs and the goal of ending STIs epidemics as major public health concerns.

The five strategy elements, which will contribute to effectively combat STIs at global level, are describe in Table 3.

Table 3. The five strategy elements, which will contribute to effectively combat STI at global level

Strategy element	Description	Goal
Direction 1	Information for focused action	The who and the where
Direction 2	nterventions for impact	The what
Direction 3	Delivering for equity	The how
Direction 4	Financing for sustainability	The financing
Direction 5	Innovation for acceleration	The future

There are three areas of focus for action:

- Elimination of mother-to-child transmission of syphilis (EMTCT)
- Control of gonorrhoeae and antimicrobial resistance (AMR)
- Access to HPV vaccines

The clear impact targets for incidence and prevention defined for 2030 are:

- 90% reduction of syphilis incidence (2018 global baseline);
- 90% reduction in gonorrhoeae incidence (2018 global baseline);
- ≤50 cases of congenital syphilis per 100 000 live births in 80% of countries;
- 80% HPV vaccine coverage in adolescent 9-14 years of age in 80% of countries.

The STI 2020 Milestones includes:

- Countries with a STI surveillance system in place;
- Countries with at least 95% of pregnant women screened for syphilis and 90% tested for HIV, and 95% of positive pregnant women receiving effective treatment;
- Countries providing STI services or links to such services in all, primary, HIV, reproductive health, family planning, and pre- and post-natal care services;
- Countries delivering HPV vaccination through the National Immunization Programme;
- Countries reporting on antimicrobial resistance of gonorrhoeae.

Moreover 70% of key populations should have access to a full range of STI & HIV services, including condoms.

This new global strategy, which is integrated with the HIV and Hepatitis WHO strategies, and takes into account the importance of health systems development, is expected to have impact on STI incidence in the next decade. It is a comprehensive strategy addressing the main key actions.

Many challenges remain. Sexual behaviour is frequently unpredictable from individual point of view and, at individual and population level, many are the social, cultural and economical factors which are beyond the scope of public health actions. Personal, societal and governmental commitment – rare in the history of the “shameful” STI epidemics – needs to be increased in order to counterbalance the present situation, pointing out on the need to discuss sexuality in general.

References

- World Health Organization. *Report on global sexually transmitted infection surveillance, 2018*. Geneva: WHO; 2018.
- World Health Organization. *Global Health Sector Strategy on Sexually Transmitted Infections 2016-2021*. Geneva: WHO; 2016.

INFEZIONI SESSUALMENTE TRASMESSE E TUMORI

Massimo Tommasino, Luisa Galati

Infections and Cancer Biology Group, International Agency for Research on Cancer World Health Organization, Lyon, France

Le Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) comprendono un insieme di infezioni a diversa eziologia che, se non diagnosticate e trattate, possono evolvere verso importanti complicanze, tra cui Malattia Infiammatoria Pelvica (MIP), infertilità, danni al feto o sequele nel neonato nei casi di trasmissione verticale dell'infezione (1, 2). Le IST includono più di trenta agenti eziologici di importanti patologie, tra batteri, virus, protozoi e parassiti. Le IST più comunemente diagnosticate sono attribuibili ai seguenti agenti infettivi: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Trichomonas vaginalis*, Herpes simplex virus 1 e 2 (HSV1/HSV2), vari tipi di *Human papillomavirus* (HPV) e *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) riporta 376 milioni di nuove infezioni per anno, riconducibili ad almeno uno dei seguenti agenti patogeni: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* e *Trichomonas vaginalis* (3). La maggior parte delle IST possono essere asintomatiche e autolimitanti, oppure persistenti e associate a differenti manifestazioni cliniche, sia acute che croniche.

Le infezioni da HPV mucosali rappresentano una parte importante delle IST. Gli HPV mucosali possono indurre una iper-proliferazione delle cellule epiteliali, associata con lo sviluppo di lesioni benigne (condilomi) e di lesioni precancerose a carico delle mucose del tratto genitale maschile e femminile.

Papillomavirus umani

Gli HPV appartengono alla famiglia *Papillomaviridae*, che comprende più di 200 differenti genotipi di HPV isolati e completamente sequenziati (4). Gli HPV sono virus caratterizzati da un diametro di 50-60 nm e un capsido a simmetria icosaedrica, privo di *envelope*, con un tropismo per gli epitelii squamosi cutanei e mucosali (5). Il genoma virale è costituito da una molecola di DNA circolare, a doppio filamento, di circa 8Kb suddiviso in tre regioni: I) la *Long Control Region* (LCR) che contiene le sequenze regolatrici necessarie per la replicazione del DNA e la trascrizione virale; II) la regione precoce che comprende le *Open Reading Frame* (ORF) dei geni E1, E2, E4, E5, E6 ed E7, codificanti per le proteine virali con funzioni regolatrici, non strutturali; III) la regione tardiva che comprende le ORF L1 ed L2 che codificano, rispettivamente, per le proteine maggiore (L1) e minore (L2) del capsido virale necessarie per l'assemblaggio del nuovo virione.

Gli HPV sono filogeneticamente classificati in 5 generi: α , β , γ , μ e ν sulla sequenza nucleotidica del gene L1 (6). In particolare, nel genere α sono inclusi sia i tipi di HPV con tropismo cutaneo, associati a manifestazioni cliniche benigne (verruche cutanee), sia gli HPV a tropismo mucosale. Gli HPV con tropismo mucosale sono epidemiologicamente suddivisi in due gruppi: (i) HPV a basso-rischio oncogeno (es. HPV 11 e 6), principalmente associati con lesioni ano-genitali benigne; (ii) HPV ad alto-rischio oncogeno, considerati agenti eziologici associati con lo sviluppo del cancro della cervice uterina e altri tumori HPV-correlati (7). Nel tratto genitale

femminile, la regione adiacente al confine dell'endocervice e dell'ectocervice, nota come zona di trasformazione, sembra essere il sito preferenziale per l'infezione da HPV (8). L'infezione da HPV ha un'elevata prevalenza nella popolazione generale; infatti, circa l'80% della popolazione sessualmente attiva la contrae nel corso della vita (7). Il picco di prevalenza delle infezioni da HPV si ha nelle giovani donne di età inferiore a 25 anni (9). Nella maggior parte dei casi, l'infezione è transitoria e regredisce spontaneamente in uno o due anni (10). Tuttavia, in un piccolo numero di casi, l'infezione da HPV può persistere e, dopo un periodo di latenza, favorire lo sviluppo di una lesione di basso (L-SIL) o di alto grado (H-SIL), istologicamente classificabile in neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN) di differente grado (CIN 1-3), che può regredire o progredire verso un carcinoma invasivo del collo dell'utero (11). Fattori genetici, sia virali che dell'ospite, possono determinare l'eliminazione o la persistenza dell'infezione virale (12). In aggiunta, il fumo, le abitudini sessuali e l'uso prolungato di contraccettivi orali sono associati ad un aumentato rischio di persistenza e progressione neoplastica (13-14). Lo stato di immunosoppressione, inoltre, facilita fortemente la persistenza virale e la carcinogenesi indotta da HPV (Figura 1).

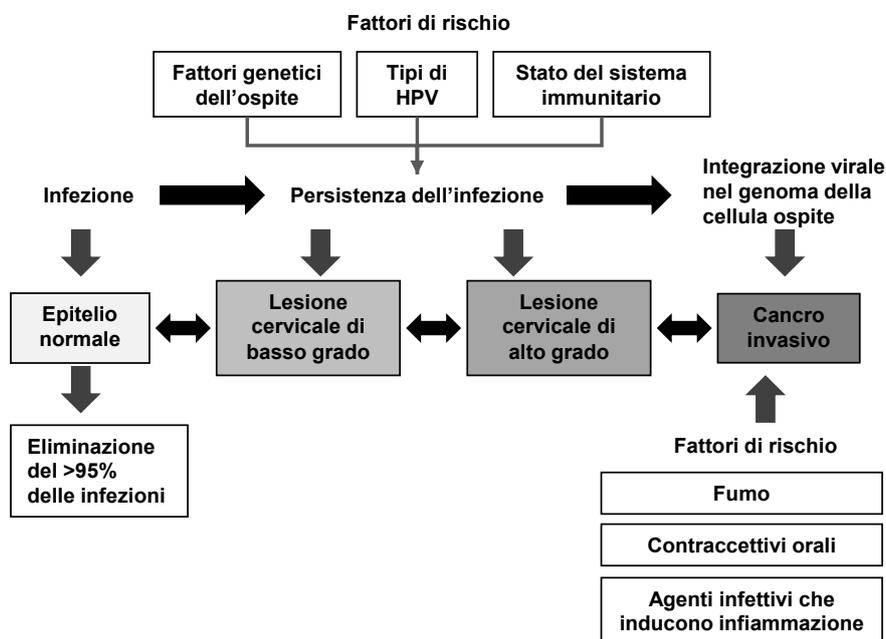


Figura 1. Storia naturale dell'infezione da HPV

Studi epidemiologici riportano che nelle donne HIV-positive le infezioni da HPV hanno maggiori probabilità di persistere e di favorire la progressione di lesioni precancerose di alto grado, rispetto alle donne HIV sieronegative (15). Di conseguenza, l'incidenza dei tumori cervicali e ano-genitali HPV-correlati è maggiore negli individui immunocompromessi, rispetto alla popolazione immunocompetente (15). Simile scenario è stato osservato per lo sviluppo del cancro anale nei maschi che fanno sesso con maschi (MSM), HIV-positivi (16).

Cancro cervicale e neoplasie HPV-correlate

L'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (*International Agency for Research on Cancer*, IARC) ha classificato 12 diversi tipi di HPV come cancerogeni per l'uomo (Gruppo 1): HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59 (17).

Una meta-analisi mondiale (18) ha riportato che nelle lesioni cervicali pre-maligne di alto grado, il tipo di HPV con maggiore prevalenza è HPV16. Tra i tipi di HPV cancerogeni appartenenti al Gruppo 1, HPV16, HPV18 e HPV45 hanno una maggiore prevalenza nelle lesioni primarie e nei casi di cancro nel mondo con i seguenti valori percentuali, 55%, 15% e 5% (<https://www.hpvcentre.net/>). La maggiore oncogenicità di HPV16 rispetto agli HPV mucosali ad alto rischio è riconducibile alla sua alta efficienza di evadere il sistema immunitario e, quindi, di persistere e favorire la progressione della malattia (19).

Nonostante la disponibilità del vaccino e l'attuazione dei programmi di screening, il cancro del collo dell'utero rimane un problema di salute pubblica a livello globale. Si registrano ogni anno circa 530.000 casi di cancro del collo dell'utero e 236.000 decessi in tutto il mondo (20). Di questi, metà dei casi sono diagnosticati in donne di età inferiore a 50 anni (20). Ad oggi, il cancro del collo dell'utero è al terzo posto tra i tumori che colpiscono le donne in tutto il mondo e il secondo nei paesi in via di sviluppo (21). La prevalenza di casi di cancro attribuibili all'HPV ha una differente variabilità a livello globale, con una prevalenza inferiore al 3% tra le donne australiane-neozelandesi e statunitensi, e un aumento fino al 26% nelle donne dell'Africa subsahariana (20). La maggior parte dei casi di cancro dell'utero sono stati segnalati in Asia (con un'elevata prevalenza nella popolazione indiana), in America Latina e nei paesi dell'Africa Sub-sahariana (20).

Oltre alla ben nota associazione con il cancro cervicale, i tipi di HPV mucosali ad alto rischio sono associati, con una diversa percentuale, allo sviluppo di altri tumori ano-genitali: tumori vulvari (40%), vaginali (70%), anali (100%) e del pene (40%), nonché con i tumori della testa e del collo (<5%) e dell'oro-faringe (10-50%) (10).

Tra i genotipi di HPV mucosali ad alto rischio, HPV16 è responsabile della maggior parte (86-95%) dei carcinomi orofaringei HPV-positivi (22). La maggiore prevalenza di HPV16 nei tumori della testa e del collo rispetto al cancro cervicale può essere spiegata dalle caratteristiche intrinseche dei due distinti siti anatomici. Una plausibile ipotesi è che HPV16 rispetto agli altri HPV mucosali ad altro rischio, abbia una maggiore capacità di evadere l'efficiente risposta immunitaria nelle vie aeree superiori.

Strategie di prevenzione del cancro cervicale

La proteina capsidica maggiore L1 ha la capacità di auto-assemblaggio con conseguente formazione di particelle simili al capsido virale, che costituiscono il vaccino anti-HPV. La somministrazione del vaccino induce la produzione di anticorpi "neutralizzanti" che bloccano l'internalizzazione del virus nel contesto dell'infezione naturale. Nelle ultime decadi, sono state sviluppate varie formulazioni di vaccini, quali il vaccino bivalente (HPV 16 e 18) e il vaccino quadrivalente che, oltre HPV16 e 18, offre una protezione aggiuntiva contro i genotipi a basso rischio HPV 6 e 11. I vaccini HPV sono normalmente somministrati alle coorti di adolescenti. La campagna di vaccinazione contro l'HPV e la prevenzione secondaria attraverso il programma di screening organizzato, insieme alla diagnosi e al trattamento delle lesioni HPV-correlate, sono componenti fondamentali nel controllo del cancro cervicale. Il Ministero della Salute italiano ha pianificato una strategia di vaccinazione pubblica gratuita inizialmente diretta contro HPV16 ed HPV18 (vaccino bivalente) dal marzo 2008 per le ragazze di 12 anni e recentemente estesa anche

ai maschi. Attualmente è disponibile una nuova formulazione di vaccino nonavalente, contenente particelle simili a virus (VLP) composte da proteine ricombinanti L1 dei tipi HPV16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 6 e HPV11. La campagna di vaccinazione contro l'HPV si è dimostrata efficace nel ridurre la prevalenza dell'infezione in tutto il mondo e lo sviluppo di lesioni genitali pre-maligne (23). Come riportato in una recente revisione sistematica (24) nei paesi con una copertura vaccinale elevata, il numero di infezioni da HR-HPV di tipo 16 e 18 è diminuito di più del 60%, nel periodo post-vaccinazione, nella coorte di donne con età inferiore a 20 anni. Oltre alle recenti campagne di vaccinazione profilattica, lo screening del cancro cervicale negli ultimi 5-6 decenni è stato eseguito con l'analisi citologica cervicale nota come test di Papanicolaou o Pap-test. Le donne con alterazioni citologiche evidenziate dal Pap-test sono sottoposte a triage con ulteriori indagini, quali colposcopia, campionamento istologico e trattamento delle lesioni pretumorali. Nei paesi che hanno raggiunto un'ampia copertura di screening della popolazione target, questa strategia ha portato a una considerevole riduzione dei casi di cancro cervicale (25, 26). Le attuali linee guida per la prevenzione del cancro cervicale in Italia si concentrano sulla strategia di prevenzione secondaria con il test del DNA HR-HPV come test di screening primario e Pap-test utilizzato nel triage di donne positive all'HPV-DNA test (27). Infatti, negli ultimi anni il test del DNA dell'HPV è diventato il test primario per lo screening del cancro cervicale nelle donne di età superiore a 30 anni.

Sulla base dei risultati ottenuti dallo screening e dalla vaccinazione, l'OMS ha lanciato una campagna con l'obiettivo di eradicare il cancro del collo dell'utero, che ancora rappresenta una importante patologia, soprattutto nei paesi in via di sviluppo. Ulteriori sforzi dovranno concentrarsi su popolazioni ad alto rischio di sviluppare patologie associate all'infezione da HPV che non aderiscono alle campagne nazionali di vaccinazione e screening.

Bibliografia

1. Mullick S, Watson-Jones D, Beksinska M, Mabey D. Sexually transmitted infections in pregnancy: Prevalence, impact on pregnancy outcomes, and approach to treatment in developing countries. *Sex Transm Infect* 2005;81(4):294-302.
2. Trent M, Das B, Ronda J. Pelvic inflammatory disease: improving awareness, prevention, and treatment. *Infect Drug Resist* 2016;9:191-7.
3. World Health Organization. *Report on global sexually transmitted infection surveillance, 2018*. Geneva: WHO; 2018.
4. Bzhalava D, Eklund C, Dillner J. International standardization and classification of human papillomavirus types. *Virology* 2015;476:341-4.
5. Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol* 2014;26:13-21.
6. Van Doorslaer K. Evolution of the Papillomaviridae. *Virology* 2013;445(1-2):11-20.
7. John Doorbar, Nagayasu Egawa, Heather Griffin, Christian Kranjec and Isao Murakami. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol* 2015;25(1):2-23.
8. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human papillomaviruses; Epithelial tropisms, and the development of neoplasia. *Viruses* 2015;7(7):3863-90.
9. Baussano I, Franceschi S, Gillio-Tos A, Carozzi F, Confortini M, Palma PD, De Lillo M, Del Mistro A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Schincaglia P, Segnan N, Zorzi M, Giorgi-Rossi P, Ronco G.. Difference in overall and age-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Italy: Evidence from NTCC trial. *BMC Infect Dis* 2013;13(1):1.

10. International Agency for Research on Cancer. *Biological Agents. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100B*. Lyon (FR): IARC; 2012.
11. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12(2):186-92.
12. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, Stanley MA, Franceschi S. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Prim* 2016;1;2:16086.
13. Schiffman MH, Haley NJ, Felton JS, Andrews AW, Kaslow RA, Lancaster WD, Kurman RJ, Brinton LA, Lannom LB, Hoffmann D. Biochemical Epidemiology of Cervical Neoplasia: Measuring Cigarette Smoke Constituents in the Cervix. *Cancer Res* 1987;47(14):3886-8.
14. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah K V, Walboomers JM, Herrero R, Franceschi S; International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359(9312):1085-92.
15. Clifford GM, Tully S, Franceschi S. Carcinogenicity of Human Papillomavirus (HPV) types in HIV-positive women: a meta-analysis from HPV infection to cervical cancer. *Clin Infect Dis* 2017;64:1-8.
16. Combes JD, Heard I, Poizot-Martin I, Canestri A, Lion A, Piroth L, Didelot JM, Ferry T, Patey O, Marchand L, Flejou JF, Clifford GM, Etienney I; ANRS EP57 APACHES Study group. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-positive men who have sex with men. *J Infect Dis* 2018;217(10):1535-43.
17. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Ghissassi F El, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens—Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10(4):321-2.
18. Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, De Sanjosé S, Franceschi S, Clifford GM. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer* 2012;131(10):2349-59.
19. Grodzki M, Besson G, Clavel C, Arslan A, Franceschi S, Birembaut P, Tommasino M, Zehbe I. Increased risk for cervical disease progression of French women infected with the human papillomavirus type 16 E6-350g variant. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(4):820-2.
20. De Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017;141(4):664-70.
21. Institut Català d'Oncologia, International Agency for Research on Cancer Information Centre on HPV and Cancer. *Human Papillomavirus and Related Diseases Report - World*. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer; 2017. Disponibile all'indirizzo: <http://www.hpvcntr.net/statistics/reports/XWX.pdf>; ultima consultazione 11/05/2020.
22. Kreimer AR. Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(2):467-75.
23. deOliveira CM, Fregnani JHTG, Villa LL. HPV Vaccine: Updates and Highlights. *Acta Cytol* 2019;63(2):159-68.
24. Drolet M, Bénard É, Boily M, Ali H, Baandrup L, Beddows S, Brisson J, Brotherton JM, Cummings T, Donovan B, Fairley CK, Flagg EW, Johnson AM, Kahn JA, Kavanagh K, Kjaer SK, Kliewer EV, Lemieux-Mellouki P, Markowitz L, Mboup A, Mesher D, Niccolai L, Oliphant J, Pollock KG, Soldan K, Sonnenberg P, Tabrizi SN, Tanton C, Brisson M. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015;15(5):565-80.
25. Bray F. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European Countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(3):677-86.

26. Chrysostomou AC, Stylianou DC, Constantinidou A, Kostrikis LG. Cervical cancer screening programs in Europe: The transition towards HPV vaccination and population-based HPV testing. *Viruses* 2018;10(12).
27. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J, Meijer CJ; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: Follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383(9916):524-32.

Tavola rotonda
“Un approccio multidisciplinare alle IST”

RUOLO DELL'ANDROLOGO

Andrea Isidori, Daniele Gianfrilli, Andrea Lenzi

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di fisiopatologia Medica, Endocrinologia e Scienza dell'Alimentazione, Sapienza Università di Roma

L'andrologia è la branca della medicina che si occupa della salute sessuale e riproduttiva maschile, ovvero di quelle condizioni e infezioni dell'apparato genitale che possono compromettere l'attività sessuale, la fertilità o la salute generale dell'uomo. In Italia meno del 5% dei ragazzi sotto i vent'anni ha fatto una visita dall'andrologo, mentre più del 40% delle ragazze della medesima età sono state almeno una volta da un ginecologo. Inoltre, con l'abolizione della visita di leva obbligatoria è venuto meno un importante metodo di screening per la diagnosi e l'eventuale trattamento di condizioni andrologiche, come il varicocele, la mancata discesa di uno o di entrambi i testicoli nel sacco scrotale, tumori testicolari o infezioni. In Italia la prevenzione andrologica è stata a lungo trascurata andando a minare il potenziale di fertilità delle generazioni future, anche a causa di erronee credenze e falsi miti.

Dati recenti hanno mostrato un allarmante peggioramento della salute andrologica maschile e una stretta relazione con comportamenti scorretti o dannosi acquisiti in età giovanile e legati ad un'informazione insufficiente. In passato, uno scarso interesse nei confronti di programmi di prevenzione è stato sicuramente tra i principali responsabili del peggioramento del potenziale di fertilità. La salute riproduttiva viene purtroppo presa in considerazione solo quando le problematiche diventano eclatanti, spesso con un ritardo che vanifica l'azione medica, con conseguente aumento della spesa sanitaria.

Numerose sono le cause e i fattori di rischio sui quali si può intervenire per prevenire le principali patologie andrologiche e fondamentale è la tempistica con la quale si decide di intervenire. Un'adeguata informazione sugli stili di vita da evitare per preservare la fertilità e prevenire disturbi della sfera genitale e sessuale dovrebbe avere inizio a partire dall'età pediatrica e poi in particolar modo dalla pubertà.

Un importante fattore di rischio per l'infertilità e per altre disfunzioni dell'apparato sessuale su cui si può intervenire, è rappresentato dall'aumento di peso corporeo e da uno stile di vita sedentario, associato a non corrette abitudini alimentari. Infatti, determinando un innalzamento della fisiologica temperatura dei testicoli, l'obesità e il sovrappeso possono portare a conseguenze negative sulla qualità degli spermatozoi, influenzando di conseguenza la fertilità. Inoltre esiste una relazione ben documentata tra alterazioni degli ormoni della fertilità, obesità e sovrappeso. Non bisogna trascurare il fatto che l'inattività motoria e l'eccesso di massa grassa sono responsabili dell'insorgenza e dell'aggravamento di numerosissime malattie, quali diabete e malattie cardiovascolari, che hanno un grande impatto sulla salute generale e frequentemente sono anche responsabili di alterazioni patologiche di interesse andrologico (deficit erettile, alterazioni della libido, infertilità). Le abitudini alimentari interferiscono e modulano le facoltà riproduttive sia nella donna che nell'uomo. Questa forte correlazione è ad oggi supportata da innumerevoli studi a conferma del fatto che seguire uno stile alimentare sano, praticare attività fisica e ridurre il peso corporeo, incrementano e potenziano la possibilità di concepimento, anche in età più avanzata. Al contrario, uno stile di vita sedentario, può rappresentare un fattore di rischio non solo per la salute generale, ma anche per quella riproduttiva e sessuale. L'attività fisica infatti rappresenta un fattore protettivo contro l'insorgenza di malattie croniche, assicura il benessere psicologico degli adolescenti attraverso un corretto sviluppo individuale e un'ottimale integrazione nella realtà sociale, e migliora il potenziale di fertilità. Tuttavia è necessario porre

attenzione agli eccessi, poiché un'attività fisica troppo intensa e soprattutto l'assunzione di sostanze dopanti, ormai frequente anche in sportivi non agonistici e nelle palestre, possono provocare danni alla salute generale, ma nello specifico possono alterare la produzione di ormoni sessuali e peggiorare la fertilità.

Tra i fattori nocivi che si possono associare a un deterioramento delle funzioni riproduttive e sessuali sono da annoverare il fumo, l'abuso di alcol e l'utilizzo di sostanze stupefacenti, soprattutto in età giovanile. Il tabagismo è dannoso infatti non solo per lo stato di salute generale dell'individuo, ma anche perché si associa sia a un aumentato rischio di disfunzione sessuale, sia a una riduzione della funzione riproduttiva per effetti diretti sulla produzione dei gameti. L'abuso di alcol può invece portare a riduzione dei livelli di testosterone con conseguente calo della libido e difficoltà di erezione. Anche le principali sostanze di abuso possono portare a squilibri ormonali, come il calo del testosterone, ad alterazioni della gametogenesi e a disturbi sessuali, come la disfunzione erettile. Di frequente gli adolescenti diventano dei poli-assuntori, mescolando anche nella stessa occasione droghe tradizionali e nuove sostanze (fenomeno della *cross-addiction*, ovvero il passaggio da una dipendenza all'altra). Gli effetti di tali sostanze sono gravi sia a livello fisico che comportamentale, ma soprattutto nel lungo termine l'abuso comporta il rischio non solo di gravi patologie epatiche, cardiache e metaboliche, ma di una netta riduzione della fertilità.

La preservazione dalle patologie andrologiche, inoltre, non può prescindere dalla prevenzione delle Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) e dei comportamenti sessuali a rischio, fin dall'età adolescenziale. I dati che provengono da varie campagne preventive sono allarmanti e mostrano che circa il 60-70% degli adolescenti non usa il preservativo. In questo modo, il rischio di contrarre IST aumenta significativamente.

Inoltre il preoccupante aumento delle patologie andrologiche che è stato riscontrato negli ultimi anni soprattutto nei Paesi industrializzati, potrebbe essere legato all'esposizione a sostanze nocive quali polveri sottili, ossido di carbonio e metalli pesanti (come cadmio e piombo), presenti nell'aria, nell'acqua e in molti cibi. In alcuni periodi critici e sensibili dello sviluppo biologico come lo sviluppo intrauterino, l'infanzia e l'adolescenza, il sistema riproduttivo è particolarmente vulnerabile alle interferenze provenienti dall'ambiente.

Nell'ambito di questo contesto le Istituzioni sono chiamate a indicare agli uomini, soprattutto giovani, le strade percorribili verso stili di vita capaci di preservare la loro salute riproduttiva e sessuale. Ciò ha reso necessaria la definizione di un programma di prevenzione e informazione finalizzato a configurare l'educazione alla salute riproduttiva come una componente fondamentale della salute dell'individuo, incrementando il grado di consapevolezza dei ragazzi sui danni causati dall'adozione di stili di vita scorretti e diffondere la cultura della prevenzione e del controllo della propria salute promuovendo il rapporto con il proprio medico di fiducia e lo specialista.

Dall'esperienza maturata con il Progetto di Prevenzione in Andrologia "Amico Andrologo", svolto dal 2009 dall'Università Sapienza di Roma (Dipartimento di Medicina Sperimentale) e sostenuto dal Ministero della Salute e dal Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie, dalla Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità (SIAMS) e dalla Fondazione per il benessere in Andrologia Onlus Amico Andrologo (www.amicoandrologo.it), è emersa l'importanza dell'informazione, prevenzione e screening in ambito di salute sessuale e riproduttiva del giovane maschio. Lo scopo del progetto è quello di informare ed educare i ragazzi in merito ad argomenti troppo spesso considerati tabù, spiegando l'importanza della prevenzione e di un corretto stile di vita sulla funzione dell'apparato riproduttivo maschile e di individuare precocemente le patologie in grado di influenzare negativamente la fertilità, la sfera sessuale e la salute generale dell'individuo nell'età adulta.

Il progetto "Amico Andrologo" prevede un programma di informazione e prevenzione, primaria e secondaria, rivolto agli studenti di età superiore ai 18 anni, frequentanti le ultime classi

delle scuole secondarie di secondo grado, e ha coinvolto negli anni diverse Regioni (Veneto, Toscana, Marche, Lazio, Campania, Piemonte, Emilia-Romagna). Consiste nella divulgazione di materiale informativo alle scuole aderenti con la possibilità di organizzare incontri tra studenti e andrologi e l'opportunità di effettuare una visita gratuita con lo stesso specialista andrologo al termine dell'appuntamento, che si svolge direttamente nei locali messi a disposizione dalla scuola.

Gli obiettivi della campagna:

- Sensibilizzare ed educare i ragazzi, le famiglie, la scuola e l'opinione pubblica sui principali disturbi andrologici dell'età evolutiva e sul ruolo della prevenzione in andrologia.
- Informare in merito all'importanza di un corretto stile di vita sulla funzione dell'apparato sessuale e riproduttivo maschile, attraverso strumenti di comunicazione innovativi e idonei alla popolazione in oggetto.
- Acquisire dati e diffondere informazioni sullo stato di salute dei giovani maschi e sulla conoscenza che hanno dell'argomento al fine di impostare strategie di prevenzione primaria e secondaria per la salute riproduttiva e sessuale.
- Individuare precocemente e stimare la prevalenza delle patologie del sistema riproduttivo maschile in grado di influenzare negativamente la fertilità, la sfera sessuale e la salute generale dell'individuo nell'età adulta.

La necessità di creare un canale di comunicazione in grado di coinvolgere un target di popolazione così complesso, come i giovani diciottenni, ha portato anche alla realizzazione di materiale di divulgazione innovativo e multimediale, diffuso grazie ad internet con il sito della campagna www.amicoandrologo.it, e attraverso una applicazione, "AndroApp", gratuita e scaricabile da dispositivi iOS e Android, che mira a fornire alle fasce di età più giovani le corrette informazioni scientifiche in un tono comprensibile, grazie anche al supporto di immagini, questionari, schede interattive e giochi sulla salute del pene e testicoli, sui rapporti sessuali, le IST, i metodi contraccettivi e la sessualità.

Nelle numerose scuole che hanno partecipato sono stati raggiunti più di 16.800 ragazzi tra i 18 e i 22 anni. Tra questi è stato riscontrato un grande interesse in quanto circa il 30% ha usufruito della possibilità di fare una visita con lo specialista. Sono state effettuate circa 4.800 visite andrologiche, che hanno permesso di evidenziare frequentemente negli studenti patologie in grado di alterare la fertilità o la funzione sessuale. A tutti i ragazzi sono stati somministrati dei questionari finalizzati a caratterizzare lo stile di vita e la loro conoscenza dell'andrologia. I dati antropometrici hanno mostrato che i ragazzi avevano un peso medio di circa 72 kg e un'altezza di circa 178 cm. Circa il 17% dei ragazzi sottoposti al questionario è risultato essere in sovrappeso, mentre un numero ridotto (circa il 2,5%) presentava un quadro di obesità (indice di massa corporea maggiore di 30 kg/m²), soprattutto se consideriamo il dato in confronto con quello di altri Paesi occidentali come gli Stati Uniti, in cui circa il 15% dei ragazzi in questa fascia d'età risulta essere obeso. Per quanto riguarda l'attività motoria e lo sport, aspetti fondamentali per la salute generale e anche per quella andrologica, il 79% dei ragazzi ha riferito di praticare attività fisica, sebbene di questi, il 30% ha dedicato allo sport solo un'ora o meno a settimana, tempo insufficiente per ottenere benefici reali sulla salute. L'indagine ha esplorato anche gli altri fattori di rischio legati ad abitudini e stili di vita errati e dannosi.

Per quanto riguarda l'abitudine al fumo di sigaretta, circa un terzo dei ragazzi ha dichiarato di fumare e tra questi, il 38% ha affermato di fumare quotidianamente e il 31% fuma più di 10 sigarette al giorno; inoltre il 23% ha iniziato a fumare prima dei 13 anni. L'80% dei ragazzi ha inoltre dichiarato di assumere alcolici; tra questi, il 30% ha affermato di assumere cinque o più bevande alcoliche nel fine settimana, allarmante fenomeno che viene definito *binge drinking*. Il 47% ha provato almeno una volta una droga d'abuso e circa il 5% di loro fuma marijuana e hashish quotidianamente. Inoltre il 61% ha dichiarato di aver avuto rapporti sessuali e tra questi il 50%

circa ha avuto rapporti non protetti; inoltre solo la metà dei ragazzi riferisce di aver ricevuto una sufficiente informazione sulla prevenzione delle IST. Infine, tra i dati più preoccupanti, il 79% dei ragazzi non si era mai sottoposto ad una visita andrologica e addirittura il 38% ignorava il significato della parola andrologo. Dalle visite andrologiche effettuate, invece, è emerso che quasi la metà dei ragazzi aveva problemi di vario grado di gravità e che circa il 36% di questi riportava delle affezioni capaci di alterare la fertilità o la funzione sessuale e quindi meritevoli di ulteriori accertamenti e o trattamenti. Il varicocele è stata l'alterazione maggiormente riscontrata (circa il 30% dei ragazzi), seguito da un ridotto volume testicolare, indice questo di alterato sviluppo e ridotta spermatogenesi e quindi fertilità.

Pertanto lo screening andrologico è risultato uno strumento decisamente importante per identificare precocemente disfunzioni andrologiche ma anche per rassicurare molti ragazzi circa i dubbi inespressi sulla normalità dei loro organi genitali e sulla sfera sessuale. I risultati raggiunti, in termini sia di contatti ottenuti dai giovani e sia di prevenzione delle patologie, hanno permesso a questo Progetto di essere rinnovato con successo negli anni.

Bibliografia di approfondimento

- Gianfrilli D, Ferlin A, Isidori A M, Garolla A, Maggi M, Pivonello R, Santi D, Sansone A, Balercia G, Granata A, Sinisi A, Lanfranco F, Pasqualetti AP, Foresta C, Lenzi A and the "Amico-Andrologo" Study Group. Risk behaviours and alcohol in adolescence are negatively associated with testicular volume: results from the Amico-Andrologo survey. *Andrology* 2019;7(6):769-77.
- Gianfrilli D, Minnetti M, Giusti AM. Stile di vita e prevenzione delle malattie cronico-degenerative. *L'Endocrinologo* 2016;17:193-8.
- Lenzi A. La Salute Andrologica dell'Adolescente. *Conoscere per Crescere* 2015;3:22-3.
- Ministero della Salute. *Criteri di appropriatezza strutturale, tecnologica e clinica nella prevenzione, diagnosi e cura delle patologie andrologiche*. Roma: Ministero della Salute; 2012. (*Quaderni del Ministero della Salute* n. 13).
- Ministero della Salute. *Prevenzione, diagnosi e cura delle patologie andrologiche dall'età pediatrica al giovane adulto*. Roma: Ministero della Salute; 2017. (*Quaderni del Ministero della Salute* n. 28).
- Sansone A, Di Dato C, de Angelis C, Menafrà D, Pozza C, Pivonello R, Isidori A, Gianfrilli D. Smoke, alcohol and drug addiction and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 15;16(1):3.

RUOLO DEL DERMATOLOGO

Stefano Ramoni

Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano

Il dermatologo ha sempre rivestito un ruolo di primaria importanza nella gestione delle Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST); molte di esse, infatti, si manifestano proprio a livello cutaneo-mucoso, come ad esempio la sifilide, le infezioni da Papilloma virus (*Human Papilloma Virus*, HPV), il mollusco contagioso, ecc.; anche l'infezione da HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) e la conseguente immunodepressione possono essere responsabili di molteplici dermatopatie (come ad esempio l'esantema da sieroconversione, il sarcoma di Kaposi, l'herpes ulcerativo cronico, ecc.) e, spesso, il dermatologo risulta il primo specialista a suggerire la necessità di effettuare accertamenti sierologici in tale direzione.

Negli anni, però, la venereologia si è evoluta, sono state scoperte le infezioni asintomatiche, sono stati messi a punto nuovi test diagnostici più sensibili e specifici, sono cambiate le aspettative e le richieste dei pazienti; pertanto, il dermatologo non può più occuparsi di IST senza avere un approccio multidisciplinare che preveda la collaborazione con altri specialisti.

Sarebbe quindi auspicabile che, come già avviene in altri Paesi europei, si passasse dal concetto di "Centro IST" a quello di "Centro per la salute sessuale", dove poter affrontare le problematiche che riguardano la sfera sessuale sotto ogni punto di vista, non soltanto medico, ma anche psicologico.

Sarebbe, inoltre, opportuno potenziare la rete dei centri IST per favorire l'accesso dei pazienti alla possibilità di essere testati e curati, con uno sguardo particolare verso i più giovani; ovviamente per effettuare tutto ciò è necessario l'intervento delle autorità per modificare la legislazione vigente in modo di adattarla il più possibile alle esigenze attuali.

RUOLO DEL GINECOLOGO

Francesco De Seta

Dipartimento Materno Neonatale, Clinica Ostetrica e Ginecologica, IRCCS Materno Infantile Burlo Garofalo, Trieste

Le Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) colpiscono circa 12 milioni di americani all'anno e di questi l'85% ha un'età compresa tra i 15 e i 25 anni. Tra i due sessi, quello maggiormente colpito è sicuramente quello femminile. Le cause che sostengono i tassi di incidenza e prevalenza, decisamente più rilevanti nel gruppo di adolescenti, sono dovute a 3 ordini di fattori: fattori di rischio biologici, fattori individuali e fattori socio-ambientali.

Tra i fattori di rischio biologici un ruolo è sicuramente svolto dalla relativa immaturità del basso tratto genitale: l'epitelio colonnare endocervicale si estende infatti fino all'esocervice rappresentando il primo bersaglio degli agenti patogeni che sostengono le IST più comuni, ovvero *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*. Tale ectopia, fisiologica nelle giovani adolescenti, non rappresenta altro che un epitelio più vascolarizzato e allo stesso tempo più friabile, quindi più facilmente sanguinante, che permetterebbe più agevolmente ai patogeni di infettare l'organismo.

Inoltre le giovani adolescenti hanno una relativa carenza progestinica, responsabile dei cicli anovulatori che spesso seguono il menarca: tale deficit ormonale fa sì che il muco cervicale sia meno denso e quindi più permeabile a virus e/o batteri che possono così raggiungere più facilmente l'alto tratto genitale.

Tra i fattori di rischio individuali e socio-ambientali non dimentichiamo che in passato, rispetto ad oggi, trascorrevano un periodo di tempo minore tra menarca, che prima generalmente compariva tra i 15 e i 18 anni, e matrimonio che avveniva generalmente attorno ai 17-18 anni, in cui si potrebbe presumibilmente collocare il coitarca; pertanto trascorrevano un periodo più breve in cui le ragazze si confrontavano con la sessualità. Nella nostra società invece, è evidente come l'età del menarca sia notevolmente diminuita, quella del matrimonio, o quantomeno di una relazione stabile sia aumentata, prolungando il periodo di tempo in cui gli adolescenti e i giovani adulti vivono una sessualità spesso non perfettamente protetta. Aumenta in tal modo il numero di partner che possono susseguirsi anche in periodi di tempo relativamente brevi e di conseguenza l'esposizione a microrganismi patogeni responsabili di IST. Inoltre, negli ultimi decenni è anche aumentato l'utilizzo di contraccettivi, prevalentemente ormonali, che, permettendo di scongiurare una gravidanza, svincolano erroneamente la coppia dall'uso del condom.

Dal punto di vista eziologico, tra i microrganismi più frequentemente responsabili di IST, un ruolo determinante è sicuramente svolto dalla *Chlamydia trachomatis* la quale colpisce più frequentemente gli adolescenti e i giovani adulti, con una prevalenza maggiore nel sesso femminile.

La peculiarità dell'infezione da *Chlamydia trachomatis*, che rende ragione della difficoltà di fornire una precoce diagnosi e una tempestiva e corretta terapia, è rappresentata dal fatto che dal punto di vista clinico l'infezione è insidiosa; se sintomatica può presentarsi con diversi quadri clinici che generalmente sono secondari al territorio anatomico colonizzato; si possono quindi avere quadri di uretriti, epididimiti, proctiti, cerviciti, endometriti, salpingiti, periepatiti e sterilità. Il grande problema però è rappresentato dal fatto che nella maggior parte dei casi questi quadri si presentano in maniera molto sfumata e addirittura nel 70% dei casi risultano del tutto asintomatici.

Tale asintomaticità nell'evento acuto, accanto alla tendenza a comparire a distanza di tempo con una complicità, giustifica gli *outcome* sfavorevoli di fronte a cui spesso la donna e il

ginecologo si ritrovano: l'infertilità infatti compare nel 7-28% dei casi, la gravidanza extrauterina ha un rischio relativo di 7-10 volte nelle donne affette da tale infezione, e il dolore pelvico cronico è l'*outcome* sfavorevole più frequente.

Da ciò risulta evidente il ruolo fondamentale svolto dalla prevenzione che risulta l'unica arma che permette al ginecologo e alla donna di non trovarsi in una situazione clinica di non ritorno.

Il raggio d'azione in cui si avrebbe maggiore efficacia d'azione è rappresentato dalla prevenzione primaria e secondaria.

La prevenzione primaria ha l'obiettivo di evitare l'esposizione alla *Chlamydia trachomatis* e l'insorgenza dell'infezione in soggetti sani tramite un adeguata informazione sulle corrette strategie da mettere in atto, quali limitare il numero dei partner sessuali e promuovere il corretto utilizzo dei contraccettivi di barriera.

La prevenzione secondaria invece ha lo scopo di identificare gli infetti e prevenire sia la diffusione dell'infezione dal basso all'alto tratto genitale, sia la diffusione dell'infezione tra gli individui sessualmente attivi. Ciò sarebbe possibile attraverso uno screening delle persone infette che permetterebbe così di instaurare precocemente una terapia corretta ed evitare la comparsa di complicanze. E infine, allo scopo di impedire la diffusione tra i vari membri della popolazione sessualmente attiva, è importante identificare i partner dei soggetti infetti o a rischio e intervenire anche su questi ultimi.

La prevenzione terziaria si propone di individuare le persone che presentano le complicanze da infezione da *Chlamydia trachomatis*, quando il danno tubarico irreversibile, complicanza più frequente si è già verificato.

Risulta chiaro da queste strategie preventive quanto possa essere importante un programma di educazione e informazione adeguata, in relazione al tema delle IST, dedicata soprattutto agli adolescenti, soggetti decisamente più colpiti, oltre che un programma di screening che vada a riconoscere, nell'ambito di una popolazione asintomatica, quei casi di infezione altrimenti misconosciuti, che potrebbero andare incontro a complicanze.

RUOLO DELL'IGIENISTA

Giuseppe La Torre

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma

Dal punto di vista igienistico le Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) possono essere affrontate considerando attività di prevenzione primaria e secondaria.

Relativamente al primo aspetto, a partire dal 2008 nel nostro Paese è disponibile la vaccinazione anti-HPV (*Human Papilloma Virus*), che ha avuto un andamento bifasico. Infatti, nel primo periodo di offerta vaccinale nelle Regioni, per le dodicenni delle coorti nate dal 1997 al 2000, il tasso di copertura si è attestato intorno al 70%. Di contro, nella coorte delle nate nel 2004, questo tasso è sceso al 54%.

Quali le barriere all'esecuzione della vaccinazione anti-HPV al pari dei livelli del Regno Unito (superiore al 90%)? Ricerche condotte presso la nostra Università hanno evidenziato un livello ingiustificato di scetticismo fra gli operatori sanitari, e in particolare fra i pediatri, i medici di medicina generale e i ginecologi. Ma a questo si aggiunge anche il ruolo negativo di tanti genitori non informati o completamente disinformati da social media che diffondono notizie prive di credibilità scientifica contro i vaccini in generale.

L'HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) non è ancora scomparso e continua a trasmettersi fra i giovani. Una ricerca finalizzata del Ministero della Salute ha evidenziato un tasso di incidenza complessivo del $5,7 \times 10^5$. Purtroppo, se si guardano i dati dei giovani nella fascia d'età fra i 15 e i 24 anni si scopre che il tasso di incidenza è dell' 8×10^5 nei maschi e del 4×10^5 nelle femmine. Questo dato deve far riflettere sull'opportunità di abbassare il limite di età a 16 anni per effettuare il test HIV, come avviene in altre nazioni europee (Danimarca, Estonia, Portogallo, Slovenia, Spagna). E occorre considerare che in altre nazioni tale limite viene portato in un'età ancora più precoce, a 14 anni (Germania, Svizzera, Regno Unito) o 15 anni (Lettonia).

Il progetto di legge del 19 Aprile 2018, presentato dai deputati Carnevali e collaboratori, relativo all'introduzione dell'educazione socio-affettiva e di genere nelle attività didattiche delle scuole del sistema nazionale di istruzione presentato nel 2018, può diventare un mezzo per veicolare queste attività, e in particolar modo nella parte relativa allo sviluppo di un piano per l'educazione socio-affettiva e di genere.

Tale percorso educativo, per poter essere efficace, va programmato di concerto fra il Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca (MIUR) e Ministero della Salute.

Ma non si può non partire dai dati della recente indagine sulla Salute riproduttiva, che mostrano come circa 1 adolescente su 3 abbia dichiarato di aver avuto rapporti sessuali completi, e che, se da un lato aumenta l'uso del preservativo (impiegato nel 77% dei rapporti sessuali), dall'altro aumenta il ricorso al coito interrotto (26% dei casi).

Chi deve erogare la formazione?

La risposta ci viene proprio dai giovani intervistati in questa indagine. Circa il 95% degli studenti ritiene che debba essere proprio la scuola, e in particolare a partire dalla scuola secondaria di primo grado (la scuola media inferiore per intenderci).

E i docenti? Per poco più del 60% degli intervistati occorre far ricorso a personale esperto esterno alla scuola e per circa un quarto dei *responder* andrebbero coinvolti anche i docenti della propria scuola. Insomma, un quadro abbastanza chiaro, da cui si può partire.

RUOLO DELL'INFETTIVOLOGO

Ivano Dal Conte (a), Mariaelisabetta Scarvaglieri (a), Anna Lucchini (a), Massimiliano Mistrangelo (b)
 (a) Ambulatorio infezioni sessualmente trasmesse, Ospedale Amedeo di Savoia, ASL Città di Torino
 (b) Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Torino

Le Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) in Italia dal punto di vista storico vantano una lunga tradizione in campo medico. Poco dopo la fondazione dello Stato italiano nel 1861, il Governo Italiano prestò attenzione alle leggi e ai regolamenti riguardanti la prostituzione e le malattie che colpiscono sia i clienti sia le prostitute. A quel tempo il numero di casi di sifilide era veramente notevole: tuttavia va considerato che nella classificazione di tale entità nosologica sono probabilmente state incluse patologie diverse con manifestazioni cutanee cliniche simili (Figura 1). Nel 1901, e più tardi nel 1905, insieme all'identificazione di *Treponema pallidum* (agente responsabile della sifilide), il Governo Italiano emanò due distinti Regi Decreti in cui la sifilide, la gonorrea e il cancroide furono per la prima volta definiti per legge e riconosciuti come infezioni veneree. Negli anni seguenti una serie di leggi e regolamenti "più moderni", compresi quelli riguardanti il controllo dei bordelli di stato e un primo sistema di notifica obbligatoria, gettarono le basi per un programma nazionale di controllo delle IST.

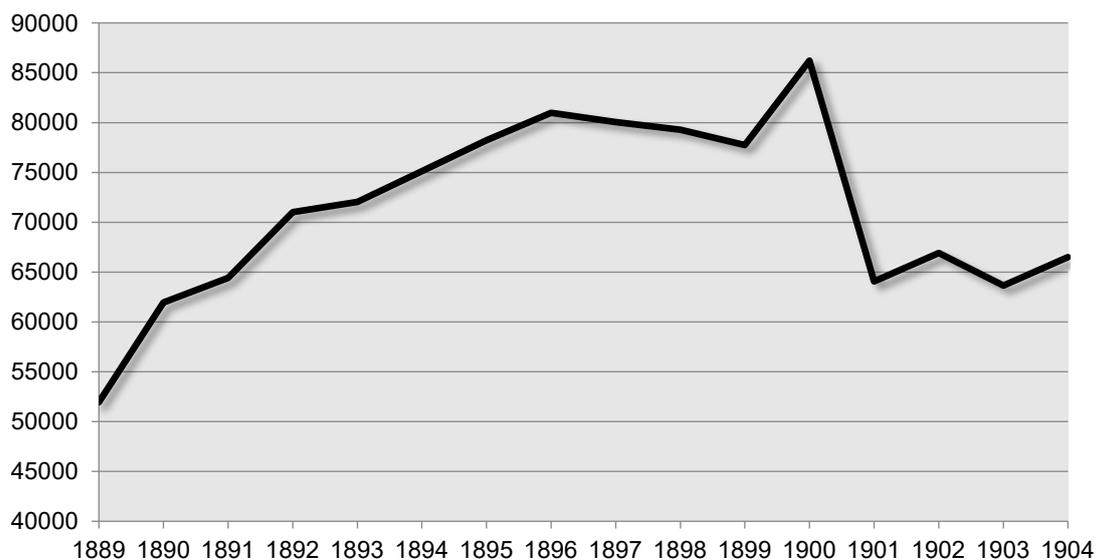


Figura 1. Casi di sifilide in Italia, 1889-1904

Tali regolamenti normarono la situazione fino alla fine degli anni Cinquanta del secolo scorso tuttavia con effetti contrastanti: basti pensare che annualmente durante il regime fascista furono sì stimati incrementi fino a oltre 40.000 casi annui di sifilide "attiva" nella popolazione, ma contemporaneamente ne veniva decretata la diminuzione nelle truppe militari.

Un ulteriore cambio di passo fu registrato dopo la Seconda Guerra Mondiale quando, il rapido decremento del numero di casi fu attribuito, forse esageratamente, alla chiusura dei bordelli dalla

“Legge Merlin”, ma soprattutto all’introduzione dell’uso degli antibiotici, in particolare della penicillina. Il numero di casi di sifilide primaria osservata nei dispensari crollò infatti da circa 17.000 nel 1947 a 770 nel 1959. Questi due eventi vanno considerati anche alla luce di un rapido cambiamento delle definizioni di malattia, delle migliorate condizioni socio-economiche italiane che hanno incluso una più attuale percezione medica della salute pubblica unita al miglioramento generale della qualità della vita, tutte situazioni che sono state responsabili di un cambiamento nell’epidemiologia anche di molte altre malattie infettive.

Fino agli anni Sessanta il cardine della prevenzione e cura fu imposto dalle leggi che decretavano che la diagnosi e il trattamento obbligatorio e gratuito di queste malattie dovessero essere erogati nei centri di cura speciali definiti “dispensari dermoceltici”. In questi centri lo specialista coinvolto era prevalentemente il dermatologo, mentre le altre figure specialistiche come urologi e ginecologi, oltre a non essere inseriti istituzionalmente, agivano più come figure da sfondo nella gestione della problematica IST sebbene la sanità pubblica mantenne comunque un ruolo importante ma con efficacia altalenante. I dispensari dermoceltici si trovavano in ogni città con più di 30.000 abitanti, nei porti principali e vicino ai principali insediamenti industriali in tutto il paese. La notifica obbligatoria di malattia all’autorità sanitaria centrale fu riorganizzata e fu introdotta una nuova definizione di malattie veneree che comprendeva l’inclusione di linfogranuloma venereo e l’oftalmia neonatale. Fu introdotto anche un moderno concetto che oggi definiremmo “sindromico” ovvero la definizione di vulvovaginite, purché si fosse verificata in comunità chiuse. Fu introdotto un modulo per la notifica che prevedeva l’anonimato ma che riportava dati sul probabile caso indice e ogni medico, sia in privato che in pubblico, era obbligato a notificare i casi. Rintracciare i contatti e i partner del caso diagnosticato, la loro diagnosi e il trattamento erano una misura obbligatoria e addirittura fu introdotta una misura restrittiva, esercitabile dalle autorità mediche distrettuali, che prevedeva, per chi non si sottoponesse a tali interventi sanitari, anche la sospensione temporanea dal lavoro. In realtà, come già sopra anticipato, queste misure sono state applicate assai raramente.

Il tema della prostituzione ha da sempre stimolato il dibattito politico e le conseguenti leggi. La Legge Merlin, che ancora regola la prostituzione in Italia, è stata approvata nel 1958 e inizialmente era intesa come misura per chiudere i bordelli e mettere fuori legge lo sfruttamento della prostituzione. Tuttavia, l’intera industria del sesso commerciale è radicalmente mutata nei decenni successivi in seguito a profondi mutamenti sociali e con essa è cambiato anche il mondo delle IST legato alla prostituzione. Quello che accadde in quegli anni fu piuttosto il risultato della cosiddetta “rivoluzione sessuale” che connotò una maggiore liberalità dei costumi sessuali associata all’introduzione degli anticoncezionali orali che fece ridurre l’uso del profilattico su larga scala. Sicché, analogamente ad altri Paesi europei, negli anni Sessanta e Settanta si osservò un andamento altalenante del numero di casi di IST, a cui seguì una traiettoria discendente. Tra gli anni Settanta e gli anni Ottanta i numeri dei casi di gonorrea diminuirono da 2000-3000/anno a 200-300/anno in una popolazione sessualmente attiva stimata in oltre 25 milioni di adulti (1-2). In questi anni, mentre si verificavano significativi cambiamenti sociali e comportamentali relativamente alla sessualità, il peso del problema IST è stato grossolanamente sottostimato soprattutto in campo politico, cosicché i finanziamenti statali sono stati progressivamente dirottati verso nuovi campi di interesse medico che hanno contribuito al fallimento dei dispensari pubblici. Nel 1980, solo 152 dei 262 centri specialistici dermo-venereologici previsti dai precedenti piani erano operativi. In uno studio rappresentativo, Alinovi *et al.*, viene riportato che un microscopio non era disponibile nel 20% dei centri, e che i microscopi a campo oscuro erano disponibili solo nel 50% dei centri dotati di microscopio: non stupisce quindi che la colorazione di Gram fosse eseguita routinariamente solo nel 57% dei dispensari pubblici (3). La standardizzazione dei test o delle procedure e le linee guida per la terapia non erano condivise e non erano disponibili dati affidabili sulla tracciabilità dei contatti passivi o attivi (4).

L'istituzione del Servizio Sanitario Nazionale negli anni Ottanta ha portato a una situazione paradossale. Mentre l'assistenza medica gratuita è stata garantita per tutti i cittadini dai medici di base (ai quali va il merito di aver supplito fino ad allora al progressivo impoverimento delle funzioni dei dispensari dermoceftici), si fece progressivamente largo la possibilità che i pazienti con problemi genitali potessero essere indirizzati per la loro gestione a uno specialista redigendo una ricetta medica. I centri ambulatoriali dermato-venereologici locali o i dispensari superstiti e gli ospedali con servizi specialistici erano sì disponibili in tutto il paese, ma secondo le nuove regole, i pazienti erano tenuti al pagamento del ticket per visite, esami e per il trattamento, mentre, prima, nessun pagamento era richiesto. Inoltre, la cultura medica nel campo venereologico andò via via perdendosi, al punto che in alcuni corsi di laurea lo studio della sifilide e più generalmente delle IST venne fortemente ridotto se non abolito. I medici privati sono così diventati spesso i principali interlocutori e lo stigma sociale persistente costrinse molte persone a cercare assistenza finanche nelle farmacie (si ricordi che a quel tempo la distribuzione di antibiotici non era controllata). La segnalazione e la notifica dei partner divennero anch'essi uno strumento scarsamente praticato e sebbene le misure di controllo delle malattie infettive fossero state delegate alle autorità regionali e locali con la supervisione dello Stato centrale, l'importanza del carico oramai sommerso, ma sempre presente (grazie anche all'incremento delle IST di cosiddetta seconda generazione) delle IST, fu completamente dimenticato dai politici e dagli amministratori con il risultato che il finanziamento pubblico per i programmi per le IST divenne trascurabile.

Tuttavia, grazie all'evoluzione epidemiologica, tra il 1986 e il 1988 il numero di consultazioni "venereologiche" aumentò del 19,6%, sebbene le nuove infezioni genitali fossero ancora ignorate dalla Legge e quindi non notificabili. Nel 1990 è stato pubblicato un nuovo sistema informativo di notifica obbligatoria sulle malattie trasmissibili, ma delle numerose IST solo la sifilide e la gonorrea sono state incluse nella classe II. Le vecchie leggi non sono state abrogate e questo ha portato a confusione con i programmi di segnalazione e controllo.

L'unico strumento epidemiologico affidabile che ancora oggi fornisce un quadro della situazione italiana è il Sistema di Sorveglianza Nazionale delle IST istituito nel 1991 che opera su base volontaria. I centri dermatologici sono ancora prevalenti in questa rete, ma ormai è consolidata anche la presenza di centri IST incardinati nei centri di malattie infettive (5).

Ad oggi, l'incremento dei casi prevalenti e incidenti delle IST in buona parte del mondo è cosa nota. Tuttavia, per capire che ruolo possano avere gli infettivologi in questo nuovo scenario occorre fare ancora un passo indietro. Quasi trent'anni fa, un nuovo evento epidemico ha riportato pian piano la luce sul problema IST e a questa sfida si deve l'affacciarsi degli specialisti in malattie infettive, quasi ultimi in ordine di tempo, nella gestione delle malattie che venivano chiamate "veneree" e che oramai l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha battezzato a trasmissione sessuale.

In Italia, il primo caso di AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) è stato riportato nel 1984 e l'avvento della pandemia di virus dell'immunodeficienza umana emergente (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV) ha portato la classe medica a confrontarsi sia con una notevole problematica clinica sia con un fenomeno di sanità pubblica (6). Inizialmente, la maggior parte della trasmissione dell'HIV era correlata all'uso di droghe endovenose. I dipartimenti di malattie infettive in tutto il Paese sono stati progressivamente sollecitati dalla fine degli anni Settanta alla cura per i tossicodipendenti spesso colpiti anche da epatite acuta e cronica e altre malattie infettive. Questo fatto, unito ad una iniziale resistenza di altri professionisti della Sanità nel prendere in carico i pazienti, ha reso le unità di malattie infettive il punto di riferimento più naturale per l'assistenza medica dell'HIV e AIDS. Inoltre, dal 1982 fu creato un Sistema di Sorveglianza nazionale, inizialmente su base volontaria e nel 1986, essendo l'AIDS diventato notificabile per legge, venne ufficialmente istituito un sistema di notifica speciale sotto il coordinamento del Centro Operativo per l'AIDS (COA), dell'Istituto Superiore di Sanità.

Nel 1993, il numero ufficiale di casi segnalati di AIDS in Italia era di 16.860. Sotto la pressione del numero crescente di pazienti, molti dipartimenti di diagnosi e cura hanno iniziato a ricevere finanziamenti e a sviluppare reti di cura avanzate. Parallelamente i centri infettivologici hanno avuto un ruolo importante nella prevenzione visto che progressivamente l'epidemiologia dell'HIV stava cambiando coinvolgendo sempre più persone che si contagiavano per via sessuale. La promozione della salute nelle scuole era condotta frequentemente solo a livello volontario o personale da organizzazioni private volontarie o da associazioni e reti esistenti impegnate nella assistenza di maschi che fanno sesso con maschi (MSM). Tali realtà hanno progressivamente aperto la strada a programmi di tutela della salute sessuale, concetto ormai già ampiamente diffuso in altri Paesi europei da tempo.

La crescente importanza della trasmissione sessuale dell'HIV ha rapidamente condotto a concentrare l'attenzione sulla prevenzione e il controllo delle IST la cui prevalenza in molti centri per l'HIV è andata via via aumentando in termini di diagnosi e cura nella popolazione di pazienti seguiti. Questo fenomeno è stato ulteriormente amplificato dall'introduzione della terapia antiretrovirale altamente efficace che ha permesso agli individui sessualmente attivi una ripresa di una vita sessuale meno gravata da vissuti "difficili". Sempre grazie alle ricerche epidemiologiche oggi è valido il concetto che se la viremia per HIV è stabilmente controllata dalla terapia, la trasmissibilità del virus è pressoché inesistente (7). Uno dei riflessi immediati è stato anche la riduzione dell'utilizzo del profilattico: questo fenomeno, associato sicuramente a più vasti cambiamenti della società e della sessualità ha portato ad un progressivo incremento della frequenza delle IST nella popolazione HIV positiva, motivando la sensibilizzazione alle IST tanto che in taluni casi sono stati creati ambulatori per le IST all'interno dei centri HIV, favorendo la ripresa di una cultura medica in campo "venereologico" ormai sopita e relegata "a pochi specialisti".

I già citati cambiamenti sociali e comportamentali tuttavia hanno influenzato l'intera società e non solo per esempio la popolazione HIV positiva. Sotto questo punto di vista il cambio dei modelli sessuali di riferimento, una società molto più "fluida" in senso comportamentale, la caduta di norme sociali non scritte o il cambio di leggi regolatorie della vita sociale, l'importazione di modelli socio-sessuali da altri Paesi e culture ritenuti a ragione o a torto "più avanzati" a seguito della globalizzazione, la repentina e massiccia introduzione di strumenti di comunicazione elettronici (definiti oggi più genericamente "social media") per la ricerca di relazioni amicali o per consumare solo sesso, e infine la diffusione talvolta massiccia di sostanze ricreative che facilitano il rapporto sessuale (qui si intendono le pratiche definite come "chemsex"), sono certamente alcune delle motivazioni che stanno alla base della ripresa in grande stile della diffusione delle IST in tutte le fasce di età e genere delle popolazioni che vivono sia in Paesi ad alto tenore economico, sia in Paesi economicamente svantaggiati.

A solo titolo di esempio basti citare tre fenomeni: la ricomparsa del linfogranuloma venereo, il problema della antibiotico-resistenza del gonococco e il recentissimo fenomeno della diffusione della profilassi pre-esposizione (PrEP) anti HIV.

Nel primo caso si è assistito nelle ultime due decadi ad un impressionante aumento della prevalenza dell'infezione da *Chlamydia trachomatis* variante L1-3 (linfogranuloma venereo) soprattutto nei paesi del Nord Europa. Anche nel nostro Paese, il fenomeno è radicato soprattutto nelle aree metropolitane. È interessante notare che a dispetto della variazione di presentazione clinica (ricordiamo che la nuova variante si presenta essenzialmente con un quadro di proctocolite invece che di una forma tradizionalmente linfadenopatica) i casi sono stati di nuovo osservati perlopiù da infettivologi o dermatologi esperti nel campo IST, piuttosto che dai gastroenterologi o chirurghi. L'infettivologo gioca un ruolo centrale in questa patologia in quanto i pazienti sono per la maggior parte persone co-infette da HIV e dal virus dell'epatite C (*Hepatitis C Virus*, HCV) (8).

Il fenomeno della resistenza agli antibiotici da parte della *Neisseria gonorrhoeae* è ben conosciuto. Sebbene in tutto il mondo esistano svariati programmi di controllo del fenomeno, in Italia la consapevolezza del problema stenta ad emergere. Grazie ad una rete nazionale di centri attivi nella cura delle IST viene regolarmente pubblicato un report sullo studio del fenomeno nel nostro Paese dal quale emerge che il maggior numero di campioni oggetto di studio proviene dall'Ospedale di Malattie Infettive di Torino (9). Questo risultato è stato possibile grazie alla sinergia tra Infettivologi e Laboratorio di Microbiologia che ha creato un flusso ottimale per la gestione dei pazienti, dei campioni e dei dati. Questo esempio porta alla discussione un altro elemento chiave nella gestione multidisciplinare delle IST, ovvero il ruolo del laboratorio di Microbiologia. Senza un buon laboratorio il controllo delle IST è cosa vana e una rete di sorveglianza non può prescindere da una rete efficiente di laboratori.

La PrEP per la prevenzione della infezione da HIV è a tutt'oggi una consolidata pratica molto diffusa nei Paesi Europei, Nord America e si sta rapidamente diffondendo in molte altre realtà. La PrEP in Italia non è ancora così diffusa e i farmaci prescrivibili hanno iniziato a essere disciplinati solo dall'estate del 2017. La diffusione sul territorio italiano è stata rallentata da numerosi ostacoli pratici, burocratici e di principio. Attualmente la PrEP è prescrivibile solo dallo specialista infettivologo e deve essere offerto un percorso di diagnosi e cura consensuale delle IST eventualmente diagnosticate in quanto le esperienze internazionali hanno rilevato un notevole aumento di queste infezioni a discapito di una importante protezione nei confronti dell'HIV. Nella nostra esperienza tuttavia la richiesta di PrEP è stata l'occasione per poter diagnosticare precocemente IST tendenzialmente asintomatiche: nei primi nove mesi di prescrizione, alla valutazione basale è stata diagnosticata una IST in 10/25 soggetti (7 casi di gonorrea, 3 casi di *Chlamydia trachomatis* e un caso di sifilide in fase non contagiosa).

Non possiamo terminare questa disamina del ruolo dell'infettivologo nella gestione integrata delle IST senza citare il crescente peso dell'infezione da Papillomavirus umano (*Human Papilloma Virus*, HPV) sul carico di lavoro dei centri IST. In Italia, come nel resto del mondo, i condilomi genitali costituiscono la prima causa di consultazione nei centri specialistici. Il loro trattamento è essenzialmente chirurgico e in questo caso sono chiamati a cooperare vari specialisti a partire dalla diagnostica stessa fino alla gestione delle complicanze. Per la donna è ormai indubbio il ruolo della ricerca dell'HPV nei programmi di prevenzione del carcinoma della cervice e la grande mole di lavoro eseguito dai ginecologi in questo campo testimonia quanto l'infettivologia sia necessariamente da integrare nella salute sessuale femminile. Non si può dire lo stesso per il genere maschile sebbene il carcinoma ano-rettale, che è considerato una neoplasia rara, sia una importante realtà soprattutto nella popolazione MSM e nei soggetti immunodeficienti (10). In questa situazione non vi sono ancora programmi ben definiti di screening altamente efficaci come nella donna, ma vi sono diverse esperienze che indicano percorsi specifici che devono essere integrati tra specialisti di vari campi. L'esperienza maturata presso il centro IST dell'Ospedale Amedeo di Savoia di Torino ha permesso di stabilire come la presenza costante del proctologo nella attività del centro abbia migliorato sensibilmente il percorso diagnostico e terapeutico dei pazienti affetti da condilomatosi perianale e anale, garantendo allo stesso tempo un elevato standard diagnostico e terapeutico delle IST a localizzazione endorettale. La nuova frontiera sarà la valutazione dell'impatto della vaccinazione su larga scala contro l'HPV negli MSM, soggetti a cui recentemente è stato offerto l'accesso alla vaccinazione gratuitamente secondo le indicazioni dei Piani Vaccinali Nazionale e Piemontese.

In conclusione, possiamo dire che sebbene lo specialista di malattie infettive si sia affiancato più tardivamente rispetto ad altri specialisti (dermatologi, ginecologi, urologi e igienisti) nella gestione delle IST, grazie ad un percorso formativo privilegiato che spazia dalla sanità pubblica fino alla riabilitazione, a buon diritto può ricoprire un importante ruolo di gestione in un percorso

multidisciplinare del paziente affetto da IST facilitando anche il dibattito culturale e scientifico inter-specialistico.

Bibliografia

1. Alessi E, Innocenti M, Gasparini G, Monti M. Aspetti medico sociali e legislativi della venereologia in Italia negli anni 80. *G Ital Dermatol Venerol* 1981;116:193-226.
2. Istituto Nazionale di Statistica. *Annuario di statistiche sanitarie*. Roma: ISTAT; 1956-1990.
3. Alinovi A, Bernoldi D, Pezzarossa E, Branchetti A. Indagine statistica sulla "qualità" della rete dispensariale antivenera italiana. *G Ital Dermatol Venerol* 1981;116:131-4.
4. Greco D, Giuliani M, Suligo B, Panatta M, Giannetti A. Sexually transmitted diseases in Italy: clinical returns versus statutory notifications. *Genitourin Med* 1990;66:383-6.
5. Sorveglianza Nazionale delle Malattie Sessualmente Trasmesse. *Not Ist Super Sanità* 1992;5(Suppl):1-10.
6. Dal Bo Zanon R, Vicarioto M, Girolami A, De Rossi A, Del Mistro AR, Chieco-Bianchi L. First case in Italy of fatal AIDS in a hemophiliac. *Acta Haematol* 1986;75(1):34-7.
7. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, Corbelli GM, Estrada V, Geretti AM, Beloukas A, Raben D, Coll P, Antinori A, Nwokolo N, Rieger A, Prins JM, Blaxhult A, Weber R, Van Eeden A, Brockmeyer NH, Clarke A, Del Romero Guerrero J, Raffi F, Bogner JR, Wandeler G, Gerstoft J, Gutiérrez F, Brinkman K, Kitchen M, Ostergaard L, Leon A, Ristola M, Jessen H, Stellbrink HJ, Phillips AN, Lundgren J; PARTNER Study Group. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet* 2019;393(10189):2428-38.
8. Dal Conte I, Mistrangelo M, Gregori G, Pasqualini C. Lymphogranuloma venereum in North-West Italy, 2009-2014. *Sex Transm Infect* 2015 Nov;91(7):472.
9. Carannante A, Vacca P, Lo Presti A, Stefanelli P. Sorveglianza di laboratorio dell'antibiotico-resistenza in *Neisseria gonorrhoeae*: risultati del biennio 2016-2017. *Not Ist Super Sanità* 2019;32(3):8-1
10. Giani I, Mistrangelo M, Fucini C; Italian Society of Colo-Rectal Surgery. The treatment of squamous anal carcinoma: guidelines of the Italian Society of Colo-Rectal Surgery. *Tech Coloproctol* 2013 Apr;17(2):171-9.

RUOLO DEL MICROBIOLOGO

Maria Agnese Latino (a), Manola Comar (b)

(a) *Coordinatrice Gruppo di Lavoro Infezioni Sessualmente Trasmesse, Associazione Microbiologi Clinici Italiani, Torino*

(b) *Struttura Semplice Dipartimentale di Diagnostica avanzata microbiologica traslazionale, IRCCS Materno Infantile Burlo Garofalo, Trieste*

Il punto di vista del Gruppo di Lavoro Infezioni Sessualmente Trasmesse

Durante la tavola rotonda è stata evidenziata l'importanza di test diagnostici per le Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST).

Le linee guida internazionali raccomandano per la diagnosi di quasi tutti i patogeni responsabili di tali infezioni l'utilizzo di metodi di amplificazione degli acidi nucleici (*Nucleic Acid Amplification Tests*, NAAT) in quanto tali metodi hanno una sensibilità e una specificità nettamente superiore a tutti gli altri test diagnostici, permettendo così di diagnosticare correttamente un maggior numero di infezioni.

L'altro grosso vantaggio di tali metodi è che permettono di fare diagnosi utilizzando campioni non invasivi quali il primo getto di urina per uomo o un prelievo o autoprelievo vaginale nella donna.

Per quanto riguarda ad esempio le infezioni da *Chlamydia trachomatis* le linee guida ci dicono che l'utilizzo dei NAAT permettono in genere di diagnosticare circa il 20%-50% in più di infezioni e che solo i NAAT possono essere raccomandati con un livello di evidenza 1, A.

Lo stesso dicasi per le infezioni da *Trichomonas vaginalis*. La maggior parte dei laboratori utilizza ancora l'esame microscopico a fresco senza tener conto che il 20% dei preparati positivi risulta negativo già dopo 10 minuti e che dopo due ore si riesce a diagnosticare solo il 20% delle infezioni; evento da tenere ben presente soprattutto nei laboratori delle aree vaste dove il campione spesso arriva con un notevole ritardo.

Per quanto riguarda le infezioni gonococciche, una colorazione di Gram ha valore solo in caso di uomini sintomatici conservando una specificità superiore al 99% e una sensibilità superiore al 95% (livello di evidenza III, C). Un Gram negativo non è sufficiente per escludere l'infezione negli uomini asintomatici e nella donna un tampone cervicale evidenzia solo il 40-60% delle infezioni.

Anche nelle infezioni gonococciche i NAAT hanno dimostrato una sensibilità maggiore rispetto alla coltura (>96%), sia in presenza di infezioni sintomatiche che asintomatiche. Nelle popolazioni a bassa prevalenza di infezione è raccomandato un test di conferma, ad esempio un NAAT che abbia una diversa sequenza bersaglio (livello IIb, B). In caso di sospetta infezione gonococcica è sempre utile effettuare anche un esame colturale che consente di saggiare la resistenza agli antimicrobici.

A proposito della vaginosi batterica che rappresenta la più comune causa di perdite vaginali ed è dovuta ad una modificazione dell'ecosistema vaginale con un aumento del pH, una riduzione dei lattobacilli produttori di idrogeno-perossidasi e un aumento di batteri anaerobi e *Gardnerella vaginalis* è stato ribadito che l'isolamento colturale di *Gardnerella vaginalis* non può essere usato per diagnosticare una vaginosi batterica in quanto *Gardnerella vaginalis* può essere isolata dal tampone vaginale in oltre il 50% delle donne sane (livello IIa). La diagnosi di vaginosi batterica

deve essere posta solo con la valutazione del microbioma vaginale (*score* di Nugent, Hay-Ison o Amsel).

Di grande importanza è anche la lettura e l'interpretazione del referto microbiologico; il clinico dovrebbe sempre sapere quali test sono stati utilizzati nel laboratorio di riferimento e d'altra parte il laboratorio dovrebbe sempre indicare oltre alle ricerche eseguite anche i metodi diagnostici utilizzati.

Ricerca e diagnostica delle IST: l'esperienza del laboratorio di Trieste

Il laboratorio di microbiologia in tema di IST rappresenta un elemento determinante nella gestione di queste. Il rapido sviluppo delle tecnologie del DNA ricombinante per la diagnosi microbiologica anche in questo campo, ha permesso l'attivazione di approcci diretti e rapidi non solo nel riconoscimento del patogeno e delle co-infezioni, ma anche la caratterizzazione genica dei ceppi coinvolti e le relazioni con la risposta immune dell'ospite. Queste informazioni sono da considerarsi elementi preziosi non solo per una migliore comprensione della storia naturale dell'infezione ma anche della dinamicità temporale e di popolazione che caratterizzano l'epidemiologia di queste infezioni.

Si evince chiaramente la necessità di ri-organizzazione delle linee gestionali in tema di diagnostica microbiologica delle IST, non solo in termini di utilizzo di metodiche o tecnologie o di approccio diagnostico al paziente (vedi approccio sindromico ormai superato nei Paesi occidentali) ma, soprattutto, di formazione di personale specializzato e di coordinamento dei laboratori, sia a livello regionale che nazionale. Attualmente si assiste ad una "omologazione tecnologica territoriale" spesso non basata sull'evidenza scientifica di ampio respiro o dalla reale conoscenza del dato epidemiologico territoriale. Tali "mancanze" possono deviare dagli algoritmi clinico-diagnostici, che prevedono la possibilità di diagnosi eziologiche certe che meglio si adattano alla nostra realtà.

In questo contesto l'attivazione di un Piano Nazionale di gestione delle IST da parte del Ministero della Salute basato sui dati oggettivi derivanti da una rete di sorveglianza nazionale e su studi di performance dei test diagnostici in commercio, coordinata da enti con background riconosciuto in ambito IST, quali l'Istituto Superiore di Sanità, significherebbe implementare il grado di collaborazione tra centri di coordinamento regionali, il confronto dei dati, l'adesione ai programmi di qualità nazionali e internazionali e quindi di ottimizzazione della risposta al quesito diagnostico ma anche delle risorse.

Inoltre, l'attivazione di progetti di ricerca nazionali multicentrici e di innovazione tecnologica, atti a condividere la consapevolezza dei processi di evoluzione dei "microorganismi IST" nei confronti del trattamento terapeutico, e di nuove associazione etiologiche di microorganismi a trasmissione sessuale con patologie idiopatiche, permetterebbero una migliore efficacia della programmazione di salute pubblica sia in termini di prevenzione primaria che di sviluppo di nuovi algoritmi diagnostico-terapeutici.

RUOLO DEL PEDIATRA

Marcello Lanari (a), Sara Scarpini (a), Arianna Dondi (b)

- (a) *Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, UO Pediatria d'urgenza, pronto soccorso e osservazione breve e intensiva, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna*
 (b) *Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bologna*

Il termine “infezioni sessualmente trasmesse” (IST) fa riferimento ad un insieme di sindromi cliniche causate da patogeni che possono essere acquisiti e trasmessi attraverso l'attività sessuale. (1). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che ogni anno si verifichino nel mondo circa 376 milioni di nuovi casi di quattro IST curabili (infezione da trichomonas, infezione da clamidia, gonorrea e sifilide). Circa i due terzi di queste si verificano al di sotto dei 25 anni di età (2).

Per quanto riguarda il genere femminile, sappiamo che le giovani sono più vulnerabili alle IST rispetto alle donne di altre fasce di età, a causa di una serie di caratteristiche biologiche che le espongono ad un rischio maggiore: un sistema immunitario cervico-vaginale “immaturo”, con minore produzione di IgA, un muco cervicale meno denso per carenza di progesterone, l'epitelio colonnare dal canale cervicale alla vagina più esteso, con le cellule cilindriche che lo compongono maggiormente suscettibili ai microrganismi responsabili delle IST, come *Chlamydia trachomatis* (Ct) (3).

La salute sessuale e riproduttiva è influenzata da una vasta gamma di fattori, tra cui le condizioni socio-economiche dell'individuo. Inoltre, sesso, etnia e orientamento sessuale condizionano il rischio di contrarre alcune IST: ad esempio, le giovani donne (16-19 anni) sono la fascia di popolazione con la più alta incidenza di infezioni da Ct e di condilomi genitali, i giovani maschi che fanno sesso con maschi (MSM) sono più esposti al contagio con l'HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) (4).

I *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) statunitensi nel 2017 hanno pubblicato un report inerente alla sorveglianza delle IST. Negli USA le infezioni a trasmissione sessuale che devono obbligatoriamente essere notificate sono quelle da Ct, gonorrea e sifilide (5).

I nuovi casi registrati di infezioni da Ct nel 2017 negli Stati Uniti sono stati 1.708.569; questo numero ha evidenziato un incremento del 6,9% rispetto al 2016, che ha coinvolto indistintamente maschi e femmine, varie aree geografiche e tutte le etnie. I tassi di incidenza si sono dimostrati più alti però tra gli adolescenti e i giovani adulti e il trend sembra in aumento. La seconda IST di origine batterica per frequenza negli Stati Uniti risulta essere la gonorrea, con un totale di 555.608 nuovi casi, con un aumento del 18,6%, rispetto al 2016. La resistenza antibiotica resta un elemento importante nel trattamento di questa patologia batterica, rendendo fondamentale continuare il monitoraggio del pattern di sensibilità di questo patogeno (5).

Nel Regno Unito il più alto tasso di infezioni da Ct non diagnosticate è stato riscontrato nelle ragazze tra i 16 e i 19 anni e nei giovani maschi tra i 20 e i 24 anni di età (4). I sintomi possono essere poco specifici e l'infezione può rimanere asintomatica nel 50% dei soggetti di sesso maschile e fino al 70% di quelli di sesso femminile. La diagnosi può quindi non essere clinica ed è necessario eseguire specifici test: come tampone endocervicale o vaginale nelle femmine o endouretrale nei maschi o un campione di urina del primo mitto per entrambi. I NAAT (*Nucleic Acid Amplification Tests*) sono i test più sensibili e specifici, trattandosi di test molecolari in grado di rilevare il materiale genetico del patogeno. Questi si possono eseguire anche su campioni di urine, eliminano la necessità di effettuare tamponi ed esame pelvico nella donna, risultando dunque più semplici e accettabili per la popolazione, in particolare per i giovani. In quest'ottica,

si stanno diffondendo anche degli auto-test rapidi che il paziente può eseguire in autonomia e spedire al laboratorio (3).

È evidente come la possibile mancanza del sintomo e lo stato di portatore rappresentino un problema di notevole importanza nel tentativo di contenimento delle IST. Inoltre, per evitare il persistere delle infezioni sarebbe comunque sempre necessario trattare anche i partner (4).

Altra IST analizzata nel report dei CDC è stata la sifilide, i cui casi di malattia primaria e secondaria sono anch'essi aumentati nel 2017 rispetto all'anno precedente del 10,5%, con 30,644 nuovi contagi. Sono inoltre stati registrati 918 casi di sifilide congenita (5). Al contrario però delle altre IST, la sifilide sembra coinvolgere una fascia più adulta della popolazione, soprattutto gli uomini tra i 35 e i 45 anni di età (4).

In Italia i dati epidemiologici relativi alla diffusione delle IST sono pochi, poiché per molte di queste infezioni la denuncia non è obbligatoria e spesso omessa. In particolare per i maschi, il quadro si è fatto ancora più confuso dopo l'abolizione del servizio militare obbligatorio; fino al 2004, infatti, i diciottenni venivano sottoposti a check-up medici al momento della leva. Ciò consentiva di acquisire una vasta quantità di informazioni, relative anche a questo contesto. Ad oggi l'attenzione riservata alla trasmissione delle IST e alle sue conseguenze per il genere maschile non è certamente adeguata e la figura del pediatra adolescentologo o dell'andrologo è assolutamente poco presente nei bilanci di salute dei giovani maschi (6).

In Italia nel 2018, l'Istituto Superiore di Sanità ha registrato le segnalazioni di 2.847 nuove diagnosi di infezione da HIV: l'incidenza si attesta dunque a 4,7 nuovi casi ogni 100.000 residenti, in media con quella europea (5,1 ogni 100.000). Tra le persone che hanno scoperto di essere HIV positive nel 2018, l'85,6% erano maschi. L'età mediana è stata di 39 anni per i maschi e di 38 anni per le femmine. L'incidenza più alta è stata osservata nella fascia di età tra i 25 e i 29 anni (11,8 nuovi casi di infezione da HIV ogni 100.000 abitanti). La maggior parte delle nuove infezioni da HIV è associata a rapporti sessuali non protetti (80,2%) (7).

In ambito pediatrico invece attualmente in Italia sono seguiti più di 700 bambini e adolescenti con HIV e oltre 500 bambini nati ogni anno da madri HIV positive. Il 62% circa dei 700 ragazzi ha superato i 13 anni; la maggioranza di questi adolescenti ha acquisito l'infezione per via verticale. Gli altri hanno acquisito l'HIV durante l'adolescenza, attraverso rapporti sessuali non protetti o a causa dell'uso di droghe per via endovenosa. Il medico deve considerare problematiche diverse per i due gruppi di pazienti: i primi sono andati infatti incontro ad una terapia di lunga durata, con maggior effetti collaterali che necessitano di uno stretto follow-up cardiologico e metabolico, mentre i secondi presentano un decorso simile a quello dell'adulto. L'adolescenza rappresenta il momento in cui di solito viene comunicata la diagnosi, in cui si cerca di incrementare la responsabilizzazione individuale nella compliance alla terapia e in cui si manifestano i problemi inerenti all'inizio dell'attività sessuale (8).

Grandi passi avanti e grandi investimenti sono stati fatti nella lotta contro il Papillomavirus (*Human Papilloma Virus*, HPV) e nella prevenzione del cancro della cervice uterina e infatti la prevalenza dei sierotipi di HPV contenuti nel vaccino è significativamente diminuita rispetto all'era pre-vaccinale (2003-2006) (5).

In Italia, a partire dal 2007, la vaccinazione è offerta gratuitamente alle bambine nel 12° anno di vita. Alcune Regioni hanno esteso l'offerta a ragazze di altre fasce di età. Nel nuovo Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 e nei nuovi LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) la vaccinazione gratuita è prevista anche per i maschi, a partire dalla coorte di nati nel 2006. Relativamente alle bambine nate tra il 1997 e il 2001 si osserva una copertura del 73-76% per almeno una dose di vaccino e del 69-72% per ciclo completo; i dati evidenziano un'ampia variabilità delle coperture tra le varie regioni italiane (Toscana, Basilicata e Sardegna le regioni più virtuose, con percentuali sopra l'80%, mentre Sicilia e Campania si attestano al di sotto del 60%). I dati della copertura media nelle ragazze sono discreti, se confrontati con quelli europei,

ma comunque ben al di sotto della soglia prevista (95%). La copertura vaccinale media nei ragazzi invece è ancora molto lontana dagli obiettivi (9).

Il mancato riconoscimento e il mancato trattamento delle IST possono condurre a numerose complicanze: nelle donne l'infezione da Ct e la gonorrea possono provocare la Malattia Infiammatoria Pelvica (MIP), condizione insidiosa che può aumentare il rischio di gravidanze ectopiche, infertilità, ascessi addominali; gli uomini invece possono sviluppare l'epididimite o la sindrome di Reiter, anche se quest'ultima è decisamente rara. Numerose IST possono essere trasmesse durante la gravidanza o durante il parto e l'allattamento, causando prematurità, natimortalità, infezioni più o meno localizzate a carico del feto ed esiti perinatali e a distanza (4).

Nel 2016, il Censis ha condotto uno studio (10) prendendo in esame un campione di 1.000 giovani tra i 12 e i 24 anni residenti in Italia e ha indagato il loro rapporto con la sessualità e la prevenzione delle IST: i risultati hanno messo in luce conoscenze confuse, risultando le informazioni su questi temi assolutamente inadeguate. L'analisi delle risposte mostra un quadro generale di disorientamento (10).

L'età media alla quale gli intervistati hanno avuto rapporti sessuali completi per la prima volta è risultata 17,1 anni. Più del 90% degli intervistati sessualmente attivi ha dichiarato di porre attenzione per evitare gravidanze indesiderate, ma non per prevenire le IST. È emersa scarsa consapevolezza riguardo la differenza tra prevenzione delle IST e contraccezione: il 17,6% dei ragazzi ha sostenuto che la pillola anticoncezionale contrasti anche le IST. Il 6% ha affermato di non adottare precauzioni perché sicuro che le IST si possano contrarre solo in determinate situazioni (per esempio avendo rapporti con prostitute) (10).

Come si informano sulle tematiche del sesso le nuove generazioni? La principale fonte di notizie sono i media (TV, Internet, ecc. 62,3%). Al secondo posto troviamo la scuola, il cui contributo viene menzionato dal 53,8% dei partecipanti allo studio. Solo il 9,8% ha fatto riferimento ai lavoratori delle professioni sanitarie, come medici e farmacisti (10). Purtroppo meno della metà del campione (42,5%) ha dichiarato di essersi recato almeno una volta da un medico generico o specialista in ginecologia, andrologia o urologia, accompagnato o meno dai genitori, per un controllo o per criticità legate alla sfera della sessualità (10).

Emerge dunque da questa indagine come anche il ruolo giocato dai pediatri risulti marginale e insufficiente. Il tema dell'educazione sessuale potrebbe essere introdotto in occasione dei bilanci di salute, previsti in varie età della vita, della vaccinazione contro il papilloma virus o del menarca, nonché per avviare la comunicazione tra figli e genitori su questi temi. Risulta importante iniziare ad affrontare l'argomento dell'educazione all'affettività già con i bambini della scuola elementare, per poter incidere sul loro comportamento futuro e proseguire durante l'adolescenza. Parlare coi propri genitori di sesso non è facile e diventa ancora più difficile se questa abitudine non si è consolidata durante l'infanzia.

Spesso sono proprio gli adulti i più imbarazzati e molti genitori tendono ad evitare o procrastinare il momento in cui si inizia ad affrontare questa tematica, nella speranza che i figli rimandino l'inizio dell'attività sessuale. In questo modo, in realtà, aumentano la confusione e spingono i giovani a cercare altrove le risposte ai loro dubbi, magari da fonti poco attendibili, tipicamente altri giovani altrettanto inesperti (11).

Il pediatra potrebbe quindi avviare e facilitare il dialogo intra-familiare su questi temi, rinforzando un buon livello di comunicazione con i genitori e con le figure di riferimento, importante fattore protettivo. Lo stesso pediatra può poi ovviamente dare la sua disponibilità a parlare di sessualità con l'adolescente (11).

Un metodo proposto in alcuni contesti come la scuola, è quello della *peer education* (educazione tra pari), che consiste nella formazione di un piccolo gruppo di ragazzi di qualche anno più grande rispetto ai destinatari del progetto educativo, da identificare e reclutare tra le figure più influenti del gruppo, istruiti e formati dagli specialisti del settore per diventare a loro

volta gli insegnanti degli amici più piccoli. Questo sistema pur richiedendo tempi più lunghi, può risultare più incisivo, soprattutto nei contesti in cui il supporto e la presenza familiare si dimostrano scarsi, dato che i giovani talvolta accettano con più facilità consigli e suggerimenti su queste tematiche da coetanei (11, 12).

Gli interventi educativi riguardo alla salute sessuale effettuati a scuola hanno dimostrato, attraverso i risultati di numerosi studi presi in esame da una revisione effettuata nel 2010 dall'università di Southampton (4), di poter ampliare le conoscenze dei giovani in materia e di renderli capaci di prendere decisioni più consapevoli, effettuando scelte autodeterminate, ma sembrano non essere stati particolarmente efficaci per quanto riguarda l'attenzione posta nei confronti delle IST. Da tenere in considerazione il fatto che i follow-up di questi studi sono effettuati nel breve termine, quando tra l'altro i partecipanti avevano appena iniziato la loro vita sessuale, essendo dunque possibile che i benefici si manifestino più avanti, quando il sesso entra a far parte delle abitudini di vita (4).

Al contrario, gli interventi effettuati da figure educative specializzate richiedono tempi e costi minori rispetto a quelli messi in atto con la *peer education*, che richiede maggiori risorse per la formazione dei tutor.

Programmi di educazione sanitaria dovrebbero comunque non sopravvalutare l'efficacia di questi metodi nell'impatto sui comportamenti sessuali e sull'incidenza delle IST. Gli interventi dovrebbero essere studiati in base al contesto ed essere specifici per i vari gruppi di popolazione e genere. Inoltre, quando possibile, dovrebbero essere parte di un approccio educativo complessivo della scuola, che promuova assieme a stili di vita sani anche la salute e il benessere sessuale, in un contesto più ampio di valorizzazione dei rapporti interpersonali e tra sessi (4).

La stessa OMS ha evidenziato le migliori strategie di cui ci si dovrebbe avvalere nella lotta contro le IST:

- 1) valorizzare l'educazione dei giovani, favorire il counseling, per incrementare le conoscenze e la consapevolezza e per favorire l'uso degli strumenti di prevenzione, quali, ad esempio iniziative intraprese da alcune regioni italiane in merito all'accesso alla contraccezione gratuita per i giovani sotto ai 26 anni di età;
- 2) considerata l'esigua percentuale di ragazzi che si sottopongono ad una visita specialistica dal ginecologo o dall'urologo, trovare le modalità per facilitare l'accesso all'assistenza sanitaria, attraverso un preciso counselling pediatrico;
- 3) promuovere la vaccinazione pre-esposizione per le IST prevenibili;
- 4) incrementare la sorveglianza delle IST attraverso la precoce identificazione delle persone infette e asintomatiche e di quelle clinicamente sintomatiche, attraverso screening basati su metodiche non invasive e accettabili per la popolazione in oggetto; dopo la diagnosi intervenire tempestivamente e adeguatamente con il trattamento e organizzare il follow-up, valutando sempre l'eventuale presenza di partner sessuali a rischio (13).

In Italia, l'importanza della prevenzione e del management delle IST sembra dunque molto sottovalutata, sia tra i comuni cittadini che in ambito sanitario. La figura del pediatra di libera scelta, caratteristica unica della realtà italiana, potrebbe e dovrebbe svolgere con i mezzi a propria disposizione un ruolo attivo e fondamentale nella lotta alle IST nei giovani.

Bibliografia

1. Workowski KA, Bolan GA. Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2015;61(suppl 8):S759-62.
2. World Health Organization. *Global health sector strategy on sexually transmitted infections 2016-2021*. Geneva: WHO; 2016.

3. Dei M, Miniello G, Ruggiero G, Sapia MG, Cubicciotto D, Di Paolo G, Chiappini E. Dermatiti, vulviti e vulvo-vaginiti nell'infanzia. Le infezioni a trasmissione sessuale in adolescenza. In: *Ginecologia in età evolutiva. Prevenzione, diagnosi e terapia*. Milano: Sintesi Info Medica Srl; 2018. p. 99-127.
4. Shepherd J, Kavanagh J, Picot J, Cooper K, Harden A, Barnett-Page E, Jones J, Clegg A, Hartwell D, Frampton GK, Price A. The effectiveness and cost-effectiveness of behavioural interventions for the prevention of sexually transmitted infections in young people aged 13–19: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess* 2010;14(7):1-206.
5. Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2017*. Atlanta: CDC, U.S. Department of Health and Human Services; 2018.
6. Mondaini N, Silvani M, Zenico T, Gallo F, Rosso F, Cai T, Ughi G, Scarano P, Orlando V, Bartoletti R. Genital diseases awareness in young male students: Is information necessary to protect them? *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia* 2013;85(1):14-19.
7. Regine V, Pugliese L, Boros S, Santaquilani M, Ferri M, Suligo B. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2018. *Not Ist Super Sanità* 2019;32(10):3–54.
8. Lumaca A, Chiappini E, Gabiano C, Angelo Tovo P, de Martino M, Galli L. Il Registro Italiano per l'Infezione da HIV in Pediatria. L'epidemiologia dell'infezione da HIV nel bambino e nell'adolescente in Italia. *JHA* 2017;(3):56-60.
9. Ministero della Salute. *I dati nazionali al 2017 sulle coperture vaccinali per papillomavirus (HPV)*. Roma: Ministero della Salute; 2018. Disponibile all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministro&id=3429; ultima consultazione 11/5/2020.
10. CENSIS. *Conoscenza e prevenzione del Papillomavirus e delle patologie sessualmente trasmesse tra i giovani in Italia. Report finale*. Roma: Centro Studi Investimenti Sociali; 2016.
11. Dei M, De Luca G, Dragone D, Fiore M, Venturelli L. Educazione alla sessualità. L'autoerotismo e i primi rapporti sessuali. *Sintesi Info Medica S.r.l.* 2018;204–8.
12. Forsyth R, Purcell C, Barry S, Simpson S, Hunter R, McDaid L, Elliot L, Bailey J, Wetherall K, McCann M, Broccatelli C, Moore L, Mitchell K. Peer-led intervention to prevent and reduce STI transmission and improve sexual health in secondary schools (STASH): protocol for a feasibility study. *Pilot and Feasibility Studies* 2018;4:180.
13. World Health Organization. *Global strategy for the prevention and control of sexually transmitted infections: 2006 - 2015*. Geneva: WHO; 2007. Available from: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241563475/en/>; last visited 11/05/2020.

RUOLO DELLO PSICOLOGO

Anna Maria Luzi, Rosa Dalla Torre

Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma

La riflessione sul ruolo dello psicologo in un intervento sanitario integrato finalizzato alla prevenzione, alla diagnosi e alla cura delle Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST), proposta all'interno della Tavola Rotonda "Un approccio multidisciplinare alle IST" svoltasi nell'ambito del Convegno "Le Infezioni Sessualmente Trasmesse - Scenari attuali e prospettive future: proposte operative per un corretto inquadramento diagnostico e assistenziale", ha inteso sottolineare la rilevanza di questa figura professionale nell'affrontare le criticità psichiche, sociali e relazionali correlate alle diverse infezioni che coinvolgono la sfera sessuale dell'individuo. Al tempo stesso, però, a prescindere dalla presenza sempre auspicabile dello psicologo, si è voluta evidenziare la necessità di avvalersi di operatori sanitari (andrologi, infettivologi, urologi, dermatologi, infermieri, microbiologi) opportunamente formati anche sugli aspetti comunicativo-relazionali, nonché sottolineare la possibilità di individuare, condividere e sperimentare protocolli operativi efficaci (1).

L'affermazione che qualunque problema organico trovi migliore soluzione o quantomeno un più efficace controllo se oltre ad essere considerato in termini biologici venga anche inquadrato dal punto di vista psicologico, non può che essere condivisibile. Pertanto, nell'articolato scenario delle IST lo psicologo, laddove presente, può certamente costituire un'importante risorsa sia nell'ottica di una fattiva sinergia con gli altri professionisti, finalizzata ad un approccio olistico al paziente, sia come riferimento per lo stesso al fine di aiutarlo ad affrontare la componente emotiva che sottende la sua patologia. Infatti l'attenzione agli aspetti psicologici, al vissuto di malattia, a come questa venga percepita a livello individuale, sociale e relazionale dalla singola persona diventa elemento fondamentale nel processo diagnostico-terapeutico.

La complessità delle problematiche legate alle IST, che costituiscono oggi un rilevante problema di Sanità Pubblica in quanto coinvolgono una popolazione estremamente eterogenea di persone, richiede non solo un impegno notevole di risorse gestionali ed economiche, ma anche la necessità di attivare, con la collaborazione dei diversi professionisti, strategie di intervento mirate ad una diagnosi precoce e ad una terapia farmacologica tempestiva.

Tale scenario obbliga tutti gli operatori sanitari coinvolti a dare rilievo al significato che la persona attribuisce al rischio percepito o vissuto, dove questo vada a collocarsi nel suo progetto di vita e nella sua esistenza, nonché al suo personale modo di rispondere al problema.

Ciò non significa che lo psicologo possa essere sostituito dagli altri operatori, piuttosto che questi pongano attenzione alla relazione professionale e abbiano gli strumenti necessari per impostare interazioni efficaci personalizzate che tengano conto del livello emotivo della persona e di come questo possa incidere fortemente sulla sua disponibilità a sottoporsi all'accertamento diagnostico, ad accettare la diagnosi e ad aderire alla terapia.

Un'efficace relazione professionale non può però essere improvvisata, richiede da parte dell'operatore l'integrazione di competenze sia tecnico-scientifiche specifiche del ruolo professionale svolto, sia comunicativo-relazionali che devono avere pari spazio nella cultura e nella formazione di ogni singolo professionista della salute. Un appropriato bagaglio conoscitivo e tecnico-scientifico è premessa fondamentale, ma non sufficiente: l'accoglienza, l'ascolto, la capacità empatica dell'operatore, l'uso di tecniche e di strategie comunicative specifiche consentono una adeguata focalizzazione del problema in un clima non giudicante di accettazione dell'altro (2-4).

In conclusione, alla luce di quanto sopra riportato pur ritenendo opportuna la presenza dello psicologo nei diversi contesti di diagnosi e cura delle IST, si propone l'attivazione di tavoli di lavoro interdisciplinari con lo scopo di mettere a punto protocolli comunicativo-relazionali e procedurali condivisi da tutti i diversi professionisti coinvolti, opportunamente formati (4).

Bibliografia

1. Watslawick P, Beavin R, Jackson J. *Pragmatica della comunicazione umana*. Torino: Boringhieri; 1976.
2. De Mei B, Luzi AM. *Il valore aggiunto delle competenze di counselling per una comunicazione efficace in ambito professionale. Dossier*. Milano: Editore Zadig; 2011.
3. De Mei B, Luzi. *Le competenze di counselling per una gestione consapevole delle reazioni personali e dei comportamenti dell'operatore nella relazione professionale. Dossier*. Milano: Editore Zadig; 2011.
4. Luzi AM, Suligoi B (Ed.). Nuove Linee di indirizzo per lo screening e la diagnosi delle principali patologie infettive correlate all'uso di sostanze nei Servizi per le Dipendenze. *Not Ist Super Sanità* 2017 (Suppl.1);2(30).

**Progetto per un percorso
diagnostico-assistenziale delle IST**

PRESENTAZIONE DEL PROGETTO SULLE IST

Barbara Suligoi (a), Anna Teresa Palamara (b)

(a) *Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità*

(b) *Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma*

Il progetto sulle Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST), dal titolo “Percorso diagnostico-assistenziale delle IST: individuazione di criticità e inappropriately nei percorsi; proposte operative di implementazione del sistema territoriale per un corretto inquadramento diagnostico-assistenziale”, è stato sviluppato nel 2018 e 2019, e aveva come obiettivo il miglioramento del controllo delle IST e dell’infezione da HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), riducendo l’incidenza e limitando la diffusione di queste infezioni attraverso un’analisi dettagliata dei percorsi e dei flussi delle persone con un sospetto di IST, evidenziando in particolare le inappropriately del sistema sanitario e individuando soluzioni adeguate.

L’analisi era mirata a individuare proposte atte a migliorare l’assistenza sanitaria destinata alle persone con IST e/o HIV secondo i bisogni assistenziali del cittadino, al fine di garantire la qualità delle cure, migliorare l’appropriatezza clinico-diagnostico-terapeutica e ottimizzare le risorse economiche dedicate a queste infezioni.

Lo studio è stato condotto con la collaborazione dei Centri di microbiologia situati in grandi università di 4 città italiane (Torino, Firenze, Napoli, Palermo) e il coinvolgimento dei diversi specialisti pubblici operanti nel settore delle IST (ginecologi, dermatologi, infettivologi, urologi, andrologi, pediatri, psicologi).

I risultati, presentati di seguito, hanno sottolineato le risorse d’eccellenza delle strutture sanitarie partecipanti al progetto, l’elevato standard diagnostico dei centri di microbiologia partecipanti, la rilevante efficacia di iniziative di informazione-educazione attivate sul territorio, ma hanno anche messo in evidenza alcune criticità dei sistemi di assistenza locali individuando soluzioni appropriate alle necessità contingenti.

RAZIONALE E ASPETTI METODOLOGICI DEL PROGETTO SULLE IST

Maria Cristina Salfa

Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità

La popolazione con Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) è estremamente eterogenea e, diversamente da altre patologie, non si concentra in centri specifici di assistenza ma piuttosto si rivolge a una molteplicità di specialisti e strutture sanitarie, pubbliche e private (ad esempio, medico di base, dermatologo, ginecologo, urologo, andrologo, farmacista, infettivologo, consultorio, laboratorio di microbiologia).

Questa dispersione dei pazienti con IST sul territorio rende difficile descrivere il loro percorso, dal sintomo alla guarigione, nonché standardizzare le procedure sanitarie per ottimizzare tempi, costi ed efficacia dell'intervento medico.

Alla luce di queste evidenze è risultato necessario migliorare il controllo delle IST e ridurre la diffusione attraverso un'analisi dettagliata dei percorsi e dei flussi delle persone con un sospetto di IST che evidenziasse le inapproprietezze del sistema e individuasse soluzioni adeguate.

Il Progetto coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in collaborazione con l'Università Sapienza di Roma, ha avuto proprio l'obiettivo di analizzare il percorso diagnostico-assistenziale delle persone con una diagnosi di IST al fine di migliorare l'assistenza sanitaria in questo settore secondo i bisogni assistenziali del cittadino, di garantire la qualità delle cure, di migliorare l'appropriatezza diagnostico-terapeutica e di ottimizzare le risorse economiche.

Il progetto ha previsto due fasi:

– *I fase. Studio retrospettivo*

È stato condotto uno studio retrospettivo che ha coinvolto 4 Unità Operative (UO) di riferimento per la diagnosi delle IST situate nelle strutture universitarie di Torino (TO), Firenze (FI), Napoli (NA) e Palermo (PA). Ogni UO ha prodotto, utilizzando i dati archiviati di richieste di analisi, un elenco di specialisti infra-struttura, che avevano richiesto accertamenti di laboratorio per le IST nei 12 mesi precedenti l'inizio dello studio.

– *II fase. Studio prospettico*

È stato condotto uno studio prospettico che ha portato alla realizzazione di una rete di specialisti infrastruttura (a cui, ciascuna UO di riferimento, ha fatto una formazione ad hoc per partecipare al Progetto). Questi specialisti hanno arruolato persone con una diagnosi confermata di IST e, per ciascun paziente, hanno raccolto (anonimamente) dati socio-demografici e clinici essenziali e ricostruito, sulla base dell'anamnesi patologica prossima, il percorso già effettuato da ciascuno in termini di visite, indagini microbiologiche e/o sierologiche e terapia per quella particolare IST. Gli specialisti hanno quindi riportato l'esito degli eventuali ulteriori accertamenti diagnostici e dei trattamenti prescritti al paziente, nonché l'efficacia della terapia valutata attraverso il follow-up. Inoltre, a tutti i pazienti inclusi nello studio è stato proposto il test HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) e, in caso di esito positivo, il test di avidità anticorpale per valutare se si trattasse di un'infezione da HIV recente.

Nello specifico, le fasi dello studio prospettico sono state le seguenti:

1) *Definizione del protocollo di studio*

L'ISS, l'Università Sapienza di Roma e tutte le UO hanno stabilito:

- la popolazione e i criteri di inclusione (vanno incluse tutte le persone viste per un nuovo episodio di una o più delle patologie selezionate, purché la stessa persona non abbia già ricevuto una diagnosi per la medesima patologia nei tre mesi precedenti) (non vanno incluse le persone che richiedono soltanto il test HIV)
- le IST incluse nello studio (Infezione da *Chlamydia trachomatis*, Gonorrea, Sifilide primaria, Sifilide secondaria, Sifilide latente, Infezione da *Mycoplasma genitalium*, Infezione da *Trichomonas vaginalis*, Herpes genitale, Condilomi genitali)
- il criterio clinico e di laboratorio per ciascuna IST
- la scheda raccolta dati:
 - dati individuali socio-demografici-clinici
 - percorso già effettuato in termini di visite, indagini microbiologiche e/o sierologiche e terapia
 - esito delle eventuali ulteriori indagini diagnostiche e trattamenti
 - proposta test HIV con eventuale test di avidità anticorpale
 - efficacia della terapia valutata attraverso il follow-up.

2) *Formazione degli specialisti segnalatori (UO TO, FI, NA, PA)*

Ogni UO ha formato gli specialisti-segnalatori sulle modalità della parte prospettica dello studio.

3) *Arruolamento delle persone con una diagnosi confermata di IST (UO TO, FI, NA, PA)*

Gli specialisti-segnalatori hanno incluso i pazienti con una IST secondo la definizione di caso stabilita ed hanno compilato la scheda raccolta dati.

4) *Inserimento dati in una piattaforma web (UO TO, FI, NA, PA)*

La piattaforma web ha permesso agli specialisti-segnalatori un inserimento dei dati raccolti agevolato ed ha garantito l'anonimizzazione di questi ultimi.

5) *Management e analisi dei dati (UO ISS)*

L'ISS si è occupato del management e dell'analisi dei dati.

6) *Interpretazione e discussione dei dati (tutte le UO)*

L'ISS, l'Università Sapienza di Roma e tutte le UO hanno partecipato all'interpretazione e alla discussione dei dati.

**Scelta dei metodi di laboratorio
del Progetto per un percorso
diagnostico-assistenziale delle IST**

PROGETTO IST: UNITÀ OPERATIVA DI TORINO

Anna Maria Barbui

Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università di Torino

Le Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) sono causate da svariati microrganismi (virus, batteri, protozoi) con caratteristiche patogenetiche diverse che hanno in comune la modalità di trasmissione. La diagnosi microbiologica si avvale di differenti metodiche che si sono modificate nel tempo con l'evoluzione delle tecniche molecolari e con l'introduzione dell'automazione anche nel laboratorio di microbiologia.

I test microbiologici si suddividono in metodi diretti (che identificano la presenza del microrganismo o di suoi componenti (antigeni, acidi nucleici o metaboliti) e indiretti (che rilevano la presenza di anticorpi specifici di tipo IgG, IgM o IgA).

I metodi diretti si avvalgono di tecniche "tradizionali" come la microscopia, la coltura del microrganismo, la ricerca di antigeni, e/o di metodiche "molecolari" (*Nucleic Acid Amplification Tests*, NAAT) che sono state sviluppate e standardizzate per il laboratorio di routine negli ultimi 20 anni e che hanno raggiunto un livello di affidabilità molto elevato.

Queste metodiche sono state messe a punto e standardizzate prima di tutto per i microrganismi non coltivabili o difficilmente coltivabili in laboratori di diagnostica come *Chlamydia trachomatis* ed Herpes virus (*Herpes Simplex Virus*, HSV), poi per aumentare la sensibilità di identificazione della *Neisseria gonorrhoeae* e poi, via via, sono diventate disponibili per la maggior parte degli agenti eziologici di IST.

Ormai, insieme solo ad alcune metodiche "tradizionali", come i NAAT, per la loro sensibilità e specificità, sono diventate il gold standard per la diagnosi di IST e sono il metodo di riferimento indicato dalle più importanti linee guida nazionali e internazionali (1-3), sia per la diagnosi che per lo screening di alcune popolazioni a rischio.

Nella Tabella 1 sono riportati i metodi raccomandati dalle principali linee guida per la diagnosi delle infezioni urogenitali IST.

Tabella 1. Metodi di laboratorio per la diagnosi delle infezioni urogenitali IST

Agente eziologico	Test diagnostici	Note
<i>Chlamydia trachomatis</i>	NAAT	Diversi geni target (plasmide criptico, MOMP, rRNA) scegliere il test in grado di identificare la variante Svedese
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	NAAT	Verifica della specificità in alcuni campioni (es. Tampone faringeo) In caso di positività risaggiare con un test che utilizzi un altro target
	Microscopia	Su secreto uretrale, diagnosi rapida Solo per pazienti di sesso maschile sintomatici
	Coltura	Isolamento del ceppo per sensibilità ATB
<i>Mycoplasma genitalium</i>	NAAT	Gene Mgpa e 16s rRNA valutare SE e SP. Possibilità test molecolare per le resistenze ai macrolidi (23s rRNA)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	NAAT	–
	Microscopia	Diagnosi rapida, solo se eseguita entro 10 minuti
HSV	NAAT	Differenziazione tipo 1 e 2
Micoplasmii urogenitali	NAAT	Colonizzanti: importante l'appropriatezza della ricerca mirata

L'evoluzione dei NAAT ha portato allo sviluppo di numerose piattaforme diagnostiche automatizzate con buone performance in termini di sensibilità, specificità, riproducibilità e accuratezza, ma con diverse caratteristiche di tempi di esecuzione, dimensioni, produttività e adattabilità all'organizzazione del laboratorio.

La scelta del sistema diagnostico per il laboratorio di microbiologia è diventata complessa, anche in relazione all'organizzazione dei servizi di laboratorio in rete (HUB /SPOKE) e deve tenere in considerazione molti fattori che sono di seguito indicati:

- Finalità del test:
 - Sorveglianza
 - Diagnosi
 - Screening
 - Sorveglianza della sensibilità agli antibiotici.
- Considerazioni specifiche del test:
 - Performance (sensibilità, specificità, valore predittivo)
 - Modalità di raccolta e possibilità di conservazione del campione
 - Risorse (finanziarie e di personale)
 - Importanza relativa tra le altre priorità.

Qualsiasi sia la scelta del metodo comunque è necessario che il laboratorio effettui un programma di controllo di qualità interno e partecipi a controlli esterni di qualità (Valutazione Esterna di Qualità, VEQ).

Il Laboratorio di Microbiologia e Virologia U dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino è un laboratorio di riferimento ed ha un grande volume di test per l'attività diagnostica di IST (circa 9.000 pazienti/anno).

Per la diagnosi sierologica di epatite B (*Hepatitis B Virus*, HBV), C (*Hepatitis C Virus* HCV), HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), sifilide e per la ricerca di anticorpi anti *Chlamydia trachomatis* e HSV1 e 2 vengono utilizzate metodiche sierologiche automatizzate e NAAT automatizzati per HBV, HCV e HIV.

Per la diagnosi diretta delle infezioni urogenitali IST vengono utilizzate soprattutto metodiche NAAT su piattaforme ancora non completamente automatizzate, ed è ancora utilizzata la microscopia e l'esame colturale quando opportuno e appropriato.

Per la ricerca del DNA di *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* e micoplasmi urogenitali (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* e *Ureaplasma parvum*), data la complessità e la numerosità dei campioni da processare, sono stati recentemente valutati diversi sistemi diagnostici automatizzati del commercio per consentirci di effettuare una ponderata e accurata scelta di una piattaforma dedicata per la diagnosi mediante NAAT delle IST allo scopo di ottimizzare le risorse finanziarie e di personale senza rinunciare alla qualità del risultato.

Questi sistemi sono stati valutati per le performance diagnostiche, per il flusso di lavoro, per la loro produttività, ma anche per le loro dimensioni e per lo spazio occupato in un laboratorio complesso in cui devono coesistere altre strumentazioni.

I sistemi valutati hanno caratteristiche molto diverse, ma hanno mostrato tutti buone performance in termini di sensibilità e specificità, superiori rispettivamente al 95% e 97%, lievemente migliore la sensibilità delle piattaforme che utilizzano la metodica TMA rispetto alla real time PCR, lievemente meno sensibili i metodi in multiplex PCR. Per questo la scelta potrà essere orientata prevalentemente sulle caratteristiche di adattabilità all'organizzazione del laboratorio.

In conclusione, per la diagnosi di IST, i NAAT sono i metodi raccomandati e di riferimento perché sono molto affidabili, eventualmente affiancati dalla microscopia e dalla coltura in alcune

situazioni (*Neisseria gonorrhoeae*), la scelta dipende da diversi fattori che hanno «peso» diverso a seconda dello scopo per cui vengono effettuati, del tipo di pazienti che richiedono il test, ma soprattutto dall'organizzazione del laboratorio all'interno della rete dei servizi sanitari. Infatti esistono strumentazioni adatte a piccoli laboratori e altre adatte a grandi volumi di analisi, tutti con buone performance e costi sostenibili. In ogni caso il laboratorio deve mantenere sempre un elevato livello di qualità e di conoscenza per garantire l'affidabilità dei risultati, per questo nel laboratorio di microbiologia non devono mai mancare due elementi indispensabili: il microscopio e il Microbiologo.

Bibliografia

5. World Health Organization. *Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus*. Geneva: WHO; 2013.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. *STI laboratory diagnostics in Europe*. Stockholm: ECDC; 2013.
7. Center for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR* 2015;64(3).

PROGETTO IST: UNITÀ OPERATIVA DI NAPOLI

Mario Delfino, Maria Guarino

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Sezione di Dermatologia e Venereologia, Università di Napoli Federico II

Le Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) costituiscono un gruppo di malattie infettive molto diffuso con un forte impatto sulla salute sessuale e riproduttiva a livello globale.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che ogni anno si verifichino nel mondo circa 376 milioni di nuovi casi di quattro IST curabili (infezione da trichomonas, infezione da clamidia, gonorrea e sifilide). Circa i due terzi di queste si verificano al di sotto dei 25 anni di età (1).

Le conseguenze delle IST sulla salute umana sono serie e molteplici, tra queste una delle principali conseguenze è l'infertilità sia nella donna che nell'uomo, secondaria ad infezioni pelviche da infezioni urogenitali, che purtroppo alcune volte sono completamente asintomatiche.

Attualmente per ragioni sociologiche e psicologiche complesse, le IST richiedono interventi diagnostici diversi rispetto al passato, e spesso c'è la necessità di mettere a punto nuovi metodi di diagnosi, fra cui hanno assunto un ruolo di primaria importanza le tecniche di diagnostica molecolare. Tali tecniche offrono anche nella pratica clinica, la possibilità di una diagnosi rapida e affidabile senza dover accantonare le metodiche tradizionali di tipo colturale e/o sierologico (dirette e indirette), che in alcuni casi possono ancora rappresentare il gold standard nella diagnosi di alcune IST. Le metodiche molecolari nascono dalla necessità di diagnosticare le IST asintomatiche o paucisintomatiche, soprattutto nelle popolazioni più giovani. Sono non invasive, hanno un'elevata sensibilità, un'elevata specificità, facile esecuzione e attualmente anche costi contenuti.

Il contrasto alla diffusione delle IST è prioritariamente basato sulla diagnosi precoce, una terapia rapida ed efficace, l'interruzione della catena del contagio, la prevenzione e l'educazione sanitaria.

L'OMS ha sviluppato e proposto una strategia globale per la prevenzione e il controllo delle IST basata su un'articolata serie di azioni diverse tra cui:

- 1) migliorare la sorveglianza epidemiologica delle IST a livello nazionale, regionale e globale;
- 2) promuovere comportamenti sessuali più sicuri attraverso attività di informazione ed educazione sanitaria, evitare comportamenti a rischio (ridurre il numero partner sessuali, evitare l'alcool e le droghe, usare correttamente i metodi barriera);
- 3) mettere a punto dei servizi per migliorare la consapevolezza e la capacità dei giovani di prevenire le IST come: attività di informazione ed educazione sanitaria, attivazione di servizi specifici e adatti all'età, in particolare per gli adolescenti;
- 4) sensibilizzare le persone affette da IST e i loro partner al ricorso tempestivo al sistema sanitario;
- 5) incrementare la consapevolezza pubblica del ruolo delle IST nella trasmissione/acquisizione dell'infezione da HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), che è più frequente nei soggetti con altre IST.

Laboratorio di prossimità

Una rete capillare sul territorio per le IST deve poter utilizzare un laboratorio di "prossimità" o "clinico" che sia a disposizione e/o la gestione rapida dello specialista che prenda in cura un

paziente e che disponga di pochi e semplici strumenti di bassa tecnologia e/o di semplice gestione, quali:

- test di diagnosi rapida (inclusi i test di autodiagnosi)
- ricerca immediata a fresco del microrganismo
- colorazione secondo Gram
- colorazione secondo May-Grumwald-Giemsa
- esame colturale con terreno di Sabouraud
- esame colturale con terreno di Tayer-Martin

Laboratorio di alta tecnologia

Per una conferma diagnostica in laboratori di eccellenza, oggi sono disponibili diversi test per la diagnosi molecolare delle IST progettati per amplificare e rilevare sequenze di acido nucleico specifiche per ciascun microrganismo da identificare: i test di amplificazione dell'acido nucleico (*Nucleic Acid Amplification Tests*, NAAT).

I NAAT hanno una vasta applicabilità in particolare in particolari condizioni:

- microrganismi con isolamento problematico (*Chlamydia trachomatis* e *Mycoplasma genitalium*);
- microrganismi presenti in quantità non rilevabile con metodiche convenzionali;
- microrganismi difficilmente o non coltivabili (*Human Papilloma Virus*, HPV);
- microrganismi non più biologicamente attivi (campione mal conservato);
- in tutti i casi in cui sia necessaria una identificazione rapida e altamente affidabile.

Esaminiamo le principali condizioni cliniche di interesse genito-urinario causate da agenti sessualmente trasmissibili.

Infezioni da *Chlamydia trachomatis*

Per la diagnosi di cerviciti e uretriti da *Chlamydia trachomatis* si ricorre ai NAAT che permettono di determinare direttamente il DNA su campioni uretrali, cervicali, vaginali, anali, rettali e urine primo mitto.

Infezioni da *Neisseria gonorrhoeae*

La gonorrea, e le manifestazioni cliniche ad essa correlate, sono causate dall'infezione da parte di un batterio Gram-negativo noto come *Neisseria gonorrhoeae* (Ng).

La trasmissione interumana avviene per contatto con la secrezione infetta da una mucosa genitale all'altra.

La gonorrea è una IST di solito localizzata nelle mucose genitali, ma talvolta può colpire altri siti come il retto, la faringe e la congiuntiva. La diagnosi di gonorrea, dopo un periodo incubazione di 2-6 giorni, viene eseguita con esame microscopico con colorazione di Gram (solo in uomini sintomatici) o con esami microbiologici (coltura in Thayer-Martin) o con NAAT.

In caso di strisci ed esami colturali negativi o dubbi, si ricorre al laboratorio di alta tecnologia per una diagnosi molecolare (NAAT) per infezioni da Ng, che permette la determinazione diretta del DNA di Ng anche sulle urine.

Sifilide

La diagnosi clinica di sifilide si formula sulla base dei principali sintomi: ulcera, rash (roseola), papule (sifiloderma papuloso) su cute, mucose, annessi; linfadenopatia generalizzata, sintomatologia simil-influenzale, interessamento sistemico, malessere e febbre.

Ordinariamente per la diagnosi di sifilide si utilizzano test sierologici di tipo non treponemico (*Venereal Disease Research Laboratory*, VDRL; e *Rapid Plasma Reagin*, RPR) o test sierologici di tipo treponemico (2):

- ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) IgG e IgM;
- TPHA (*Treponema Pallidum Hemagglutination Assay*);
- TPPA (*Treponema Pallidum Particles Agglutination*);
- FTA-ABS (*Fluorescent Treponemal Antibody Absorption*).

Molto importanti sono le valutazioni quantitative. I test quantitativi, sia i non treponemici (VDRL e RPR) sia i treponemici (TPHA, TPPA), sono utili per lo screening e principalmente per il monitoraggio della terapia.

È importante considerare la possibilità di abusi sessuali quando si tratta di minori, infatti è noto che le IST sono frequenti nei casi di pazienti sessualmente abusati (pedofilia, prostituzione minorile, ecc.) (3, 4). All'osservazione clinica sono presenti segni di abuso (ematomi, escoriazioni, ecc.).

In caso di IST in età pediatrica vanno fatte le seguenti osservazioni riguardanti eventuale sospetto di abuso:

- Il bambino è ansioso, impaurito oppure ha atteggiamenti remissivi.
- Il bambino lamenta dolori all'esame clinico specialmente nella regione genitale.
- Il bambino lamenta problemi nel socializzare.
- Il bambino ha problemi ad interagire con gli altri bambini a scuola.
- Il bambino rifiuta di farsi visitare.
- Il bambino è solito avere disturbi del sonno e incubi notturni.
- Il bambino mostra comportamento disadattato, asociale o aggressivo.

Infezioni da *Trichomonas*

La diagnosi clinica si basa sulla valutazione di una cervicovaginite con secrezione "schiumosa", con sgradevole "odore di pesce" a volte anche con uretrite asintomatica o paucisintomatica.

Se si sospetta come agente eziologico il *Trichomonas vaginalis* (Tv) la diagnosi clinica può essere confermata direttamente in tempo reale con microscopia a fresco, oppure mediante esame microscopico dopo colorazione standard Giemsa o anche esame culturale (5).

Di fronte ad una diagnosi clinica di uretrite, vaginite, cervicite, proctite, balanopostite con sospetto di tricomoniasi, oltre alla microscopia ottica con prima valutazione a fresco delle secrezioni e/o dell'essudato, e/o dopo colorazione classica di Giemsa, si può ricorrere alla diagnosi molecolare di infezione da Tv.

Nonostante sia una IST facilmente diagnosticabile e curabile, la tricomoniasi non è una malattia facilmente diagnosticabile a causa dell'elevata asintomaticità.

Oggi, accanto ai metodi microscopici e culturali, i test di amplificazione dell'acido nucleico offrono la massima sensibilità per il rilevamento di infezioni da Tv, e in molti laboratori ormai rappresentano il gold standard per la diagnosi di Tricomoniasi, con una sensibilità del 88%-97% e una specificità del 98%-99%, a seconda del campione e dello standard di riferimento.

I NAAT con metodica in Real-time PCR per la rilevazione diretta e qualitativa di Tv sono in grado di rilevare il DNA del patogeno in tamponi vaginali o endocervicali e in campioni di urina sia in donne che in uomini.

Infezioni da Micoplasmi e Ureaplasmi

I NAAT hanno largamente sostituito gli altri metodi, specialmente nelle infezioni da micoplasma e ureaplasma. Attualmente, circa il 15-25% delle uretriti non gonococciche è causato da *Mycoplasma genitalium*.

Il *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* e *Ureaplasma parvum*, sono tra le specie batteriche a vita libera più piccole, sono sprovvisti di parete cellulare, sono microrganismi associati ad un ampio range di patologie del tratto urogenitale spesso associate ad infertilità, ad IST e infezioni croniche nel paziente immunocompromesso e talvolta, sono associati ad infezioni respiratorie e meningiti per contaminazione alla nascita.

Attualmente sono disponibili diversi NAAT che consentono l'identificazione simultanea del DNA di *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* dall'essudato cervicale, uretrale, faringeo, rettale o sulle urine; tali test utilizzano diversi geni target specifici:

- *Mycoplasma hominis*: gap (gliceraldeide-3-fosfato deidrogenasi),
- *Mycoplasma genitalium*: gyrA (subunità A della DNA girasi) e il *repetitive sequence element* mgp-r2,
- *Ureaplasma urealyticum* e *Ureaplasma parvum*: gene per l'ureasi.

Si tratta di sistemi con tecnologia Multiplex Real time PCR qualitativa, che utilizzano diversi controlli interni (gene per l'RNAsi) e controlli positivi (DNA genomico).

Sono test molto rapidi con *performance* molto elevate.

Diversi studi hanno dimostrato l'elevata sensibilità di questi metodi se confrontati alle tecniche colturali convenzionali, che si traduce in un aumento di diagnosi fino al 40% soprattutto nelle complicanze ostetriche e nelle infezioni neonatali.

Infezioni da Papillomavirus umano

Tra le IST oggi maggiormente diffuse, l'infezione da Papillomavirus umano (HPV) è tra le più rilevanti.

Sebbene nella maggior parte dei casi si tratti di un'infezione transitoria e priva di sintomi evidenti, talvolta si manifesta attraverso escrescenze verrucose, papillomatose (condilomi acuminati, verruche genitali esterne) o lesioni benigne della cute e delle mucose.

Nei casi in cui il sistema immunitario non riesce a debellare rapidamente il virus, l'HPV può determinare l'insorgenza di forme maligne tumorali quali il carcinoma della cervice uterina o favorire altri tumori in sede genitale (vulva, vagina, ano, pene) ed extragenitale (cavità orale, faringe, laringe) (6).

Vari tipi di HPV sono implicati nelle neoformazioni benigne (tipi 6 e 11 nel 90% dei casi), mentre HPV ad alto rischio oncogenico (tipi 16, 18, 31,33, 35, 45, 58, 73) sono implicati nella carcinogenesi dei carcinomi epiteliali, cutanei o mucosi.

La clinica, in genere sufficiente alla diagnosi, può avvalersi in alcuni casi di un esame strumentale come la dermatoscopia per la diagnosi differenziale (ad esempio i grani di Fordyce hanno pattern vascolare a "ghirlanda", mentre gli angiokeratomi hanno un pattern lacunare con lacune nero-bluastre).

La diagnostica molecolare delle infezioni da HPV è riservata alle neoformazioni a rischio, o già tumorali.

Nel caso del carcinoma della cervice uterina, il test HPV-DNA viene effettuato prelevando una piccola quantità di cellule dal collo dell'utero e dal canale cervicale mediante un cito-brush.

Le tecniche di amplificazione degli acidi nucleici virali in PCR consentono di ricercare e tipizzare il DNA virale, in particolare dei genotipi ad alto rischio (tipi 16, 18, 31 e 45), e valutare conseguentemente il loro potere oncogeno.

Il test HPV-DNA ha una sensibilità molto elevata >95% e i falsi negativi sono molto rari. La sensibilità è significativamente maggiore rispetto alla citologia nei casi di lesioni premaligne e maligne.

In donne di giovane età (<30 anni), il test HPV-DNA è meno specifico della citologia nell'identificare le displasie cervicali. Pertanto, come test di screening sarebbe da riservare alle donne di età superiore ai 30 anni.

Herpes genitalis

Trattasi di patologia che ha come agente eziologico i seguenti virus: *Herpes Simplex Virus* tipo 1 (HSV-1) e *Herpes Simplex Virus* tipo 2 (HSV-2).

La sintomatologia è tipica, con una fase prodromica caratterizzata da parestesie-bruciore, e successiva comparsa di piccoli elementi lesioni eritemato-vescicolose a grappolo, accompagnati da eritema e, a volte, da edema delle aree genitali colpite e delle regioni limitrofe (7). È possibile linfadenopatia satellite. L'infezione può essere ricorrente, con periodicità molto variabile. Nelle forme genitali HSV-2 è più frequentemente implicato rispetto a HSV-1. La diagnosi è prevalentemente clinica.

L'istopatologia non è quasi mai necessaria; nell'epidermide si osservano acantolisi, degenerazione balloniforme, cellule multinucleate.

Mollusco contagioso

È un'infezione virale comune nei bambini in sedi esposte, e che più raramente colpisce gli adulti in sede genitale (8).

La clinica coadiuvata con la dermatoscopia consente di osservare papule emisferiche lievemente rosate, con tipica ombelicatura, asintomatiche.

Il pattern dermoscopico mostra vasi periferici con morfologia a corona e disposizione radiale; centralmente la struttura si presenta amorfa poliglobulare di colore bianco-giallastro.

Pediculosi del pube

La pediculosi del pube, patologia clinicamente evidente, si giova dell'ausilio della dermatoscopia per meglio evidenziare gli ftiri e le lendini fissate al fusto del pelo.

Le lendini contenenti ninfe si evidenziano come strutture ovoidali marroni, le lendini vuote sono invece strutture ovoidali marroni traslucide, le pseudo-lendini sono strutture amorfe e biancastre dovute a piccoli frammenti di forfora.

Bibliografia

1. World Health Organization. *Report on global sexually transmitted infection surveillance, 2018*. Geneva: WHO; 2018.

2. Ho EL, Lukehart SA. Syphilis: using modern approaches to understand an old disease. *J Clinical Invest* 2011;121:4584-92.
3. A Thomas, G Forster, A Robinson, K Rogstad. National guideline for the management of suspected sexually transmitted infections in children and young people. *Arch Dis Child* 2003;88:303-11.
4. Hornor G. Ano-genital warts in children: sexual abuse or not? *J Pediatr Health Care* 2004;18:165-70.
5. Radonjic IV, Dzamic AM, Mitrovic SM, Arsic Arsenijevic VS, Popadic DM, Kranjic Zec IF. Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection: The sensitivities and specificities of microscopy, culture and PCR assay. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;126(1):116-20.
6. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000;19(1-2):1-5.
7. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Genital Herpes. *N Engl J Med* 2016;375(7):666-74.
8. Chen X, Anstey AV, Buerkert JJ. Molluscum contagiosum virus infection. *Lancet Infect Dis* 2013;13:877-88.

PROGETTO IST: UNITÀ OPERATIVA DI PALERMO

Teresa Fasciana, Giuseppina Capra, Anna Giammanco

Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo

Trichomonas vaginalis

La tricomoniasi, una delle più diffuse Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST), è causata da un protozoo, *Trichomonas vaginalis* (Tv). Nella donna, l'infezione è stata associata ad un aumento dei casi di endometrite e alla rottura delle membrane pretermine (*Preterm Premature Rupture of the Membranes*, PPRM); mentre negli uomini, Tv è stato a lungo riconosciuto come una rara causa di uretrite non gonococcica. Tuttavia, molte donne infette hanno sintomi lievi o nulli e la maggior parte delle infezioni negli uomini sono asintomatiche.

Le prestazioni dei test diagnostici e l'attendibilità dei risultati sono fortemente condizionati dalla qualità del campionamento, dalla modalità di conservazione e di trasporto del prelievo (1).

Esame microscopico a fresco

La diagnosi di tricomoniasi nelle donne tradizionalmente è eseguita mediante esame microscopico a fresco dei campioni vaginali. Il Tv può essere individuato mediante il rilevamento dei suoi peculiari movimenti a scatto che spesso causano lo spostamento delle cellule adiacenti e dei detriti cellulari.

La microscopia diretta su secrezioni uretrali maschili non è raccomandata in quanto spesso queste contengono pochi organismi, riducendo ulteriormente la sensibilità della metodica.

L'esame microscopico a fresco è un test diagnostico rapido e poco costoso, ma la sua sensibilità varia dal 28% al 82%, tale sensibilità può essere aumentata analizzando il sedimento.

L'accuratezza della diagnosi microscopica dipende da due fattori:

1. condizioni del campione: il campione deve essere raccolto in terreno liquido per preservare la vitalità microbica e quindi la motilità dei microrganismi;

2. l'esperienza dell'operatore: la dimensione di Tv è simile a quella di un linfocita (10-20 μm) o di un neutrofilo. Quando il microrganismo non è mobile, può essere difficilmente differenziato dal nucleo di una cellula epiteliale vaginale. Inoltre, la motilità dipende dalla temperatura di trasporto del campione. A temperatura ambiente in soluzione salina tamponata con fosfato, il protozoo rimarrà in vita per più di 6 ore; tuttavia, la motilità si attenua significativamente a temperature più basse.

Il vetrino deve essere visualizzato prima con ingrandimento 100x, che comunque non ci consente di visualizzare i dettagli morfologici del protozoo ed è quindi necessario procedere con l'ingrandimento 400x che consentirà la visualizzazione dei flagelli (2).

Esame microscopico dopo colorazione

La diagnosi di Tv mediante esame microscopico dopo colorazione di Gram, Giemsa e blu di metilene (ad esempio colorazione di Loeffler) di strisci di essudati genitali presenta una serie di svantaggi rispetto all'esame microscopico a fresco.

L'esame microscopico dopo colorazione manca di sensibilità, la lettura deve essere effettuata da un operatore esperto, inoltre richiede tempi di esecuzione più lunghi rispetto all'esame microscopico a fresco e non può essere eseguito al letto del paziente.

La presenza di Tv può essere messa in evidenza in strisci colorati con la tecnica di Papanicolaou, ma questo non deve essere considerato un test diagnostico primario a causa della sensibilità e della specificità subottimali. In alternativa, per aumentare la sensibilità, il preparato può essere colorato con l'arancio acridina ma la lettura richiede un microscopio a fluorescenza e un operatore esperto (3).

Esame colturale

Negli ultimi 40 anni, l'esame colturale in terreno liquido è stato considerato il gold standard per la diagnosi dell'infezione da Tv. Il terreno liquido utilizzato è il terreno di Diamond, eventualmente modificato secondo Fouts e Kraus (in cui la streptomina è sostituita dalla netilmicina). È richiesto un lungo periodo di incubazione da 2 a 7 giorni per isolare e identificare Tv in coltura (4).

Nonostante l'aggiunta degli antibiotici al terreno, la contaminazione dalla flora microbica vaginale riduce la sensibilità dell'esame colturale.

A causa dei costi elevati, l'indagine colturale non è effettuabile presso molti laboratori di diagnostica microbiologica. Per superare questo limite esistono in commercio sistemi di campionamento che consentono il prelievo per l'esecuzione sia dell'esame microscopico che di quello colturale. Tali sistemi permettono di mantenere il microrganismo nella forma vitale fino a 7 giorni dal prelievo.

Infine, l'indagine colturale consente la valutazione della farmacoresistenza utile sia per la somministrazione di una adeguata terapia sia ai fini epidemiologici. L'indagine colturale è fortemente raccomandata:

- nei soggetti di sesso maschile
- nei soggetti di sesso femminile con esame microscopico negativo ma con forte sospetto clinico d'infezione
- nei soggetti con sintomatologia o infezione cronica dopo il trattamento con antimicrobici
- per la valutazione della farmaco-resistenza (5).

NAAT

Sebbene l'indagine microscopica e quella colturale restino i test diagnostici più utilizzati per la diagnosi d'infezione da Tv, l'utilizzo dei NAAT (*Nucleic Acid Amplification Tests*) si è dimostrato essere l'approccio più sensibile. La sensibilità dell'esame colturale rispetto al NAAT varia dal 35% al 78%, mentre la specificità è solitamente pari al 100%. Analogamente, la specificità dell'indagine microscopia a fresco è generalmente elevata, mentre la sensibilità, è scarsa, con percentuali che variano dal 34% al 58%. La scelta dell'esame microscopio, colturale o dei NAAT dipende dalla capacità del laboratorio di eseguire i test, dal tipo e dalla qualità dei campioni ricevuti. Generalmente, l'uso dei NAAT è preferibile per lo screening nelle popolazioni a basso rischio d'infezione, poiché consente l'utilizzo di campioni non invasivi, come l'urina del primo mitto o tamponi vaginali raccolti autonomamente. Per l'esecuzione dei NAAT, non sono richiesti i microrganismi vitali; quindi la conservazione, l'elaborazione e il trasporto dei campioni possono essere effettuati senza dover rispettare adeguate temperature e il tempo di campionamento. Tale caratteristica potrebbe però rappresentare anche un limite: la positività si osserva fino a 2 settimane dopo il successo terapeutico ed è impossibile effettuare valutazioni

sulla farmaco resistenza se questa non è nota a livello molecolare. Sebbene i NAAT possano soppiantare i test meno sensibili per la diagnosi dell'infezione da Tv, la coltura continuerà ad essere considerata l'indagine gold standard nei casi di infezione persistente o nei casi di sospetto fallimento terapeutico in cui il test di sensibilità antimicrobica degli isolati clinici può essere fondamentale (6-7).

Metodi immunologici

Il Tv può essere ricercato nelle secrezioni genitali e nei campioni cervicali previa fissazione attraverso l'immunofluorescenza, purtroppo non utilizzabile nella routine. Sebbene la sensibilità e la specificità del test siano elevate rispetto all'esame microscopico a fresco e alla coltura, è essenzialmente un metodo di laboratorio che richiede un supporto tecnico qualificato.

Alcuni test *Point-Of-Care* (POC), hanno dimostrato di essere più sensibili rispetto all'esame microscopico a fresco e paragonabili alla coltura, ma sono meno sensibili dei NAAT per l'individuazione di Tv in campioni provenienti da pazienti di sesso femminile (8).

Indagini sierologiche

Per il rilevamento degli anticorpi contro Tv, in passato sono state descritte diverse tecniche che però risultano poco sensibili o specifiche per il rilevamento dell'infezione in corso. Inoltre, i test anticorpali positivi potrebbero riflettere la reattività crociata con *Trichomonas* spp non patogeni. Di conseguenza, i test di rilevamento anticorpale non possono essere raccomandati per la diagnosi di routine (9).

Campioni clinici

I metodi per la raccolta dei campioni per la ricerca di Tv sono riportati nella Tabella 1.

Tabella 1. Campioni e metodi per una corretta raccolta di campioni per la ricerca di Tv

Campione	Procedura di campionamento
Tampone vaginale	Procedere con la pulizia dei genitali esterni usando un tampone di garza sterile inumidito con soluzione salina fisiologica sterile Inserire uno speculum ginecologico Raccogliere, mediante l'ausilio di un tampone di cotone/dacron il materiale presente a livello della fornice posteriore e laterale della vagina Nelle donne sottoposte a isterectomia, i campioni devono essere prelevati dalla fornice laterale della vagina I tamponi vaginali raccolti autonomamente dalle pazienti possono essere considerati campioni idonei solo se vengono analizzati mediante test colturali e NAAT
Urina primo mitto (Donna e Uomo)	Raccogliere in un contenitore sterile 20 ml di urina primo mitto. Prima della raccolta, il soggetto deve avere tenuto l'urina in vescica per almeno 2 ore Al fine di aumentare la sensibilità dei test utilizzati si può procedere con la centrifugazione del campione
Tampone uretrale (Uomo)	In presenza di essudato uretrale, questo può essere raccolto mediante l'ausilio di un tampone sterile di cotone/dacron In assenza di essudato, si deve introdurre nell'uretra per 1-2 cm un tampone sterile di cotone/dacron e farlo ruotare delicatamente
Prepuzio	Procedere con la pulizia dei genitali esterni mediante l'ausilio di garze e/o tamponi sterili imbevuti con soluzione salina fisiologica sterile Prelevare con un tampone sterile il materiale presente a livello del sacco sub-prepuziale

Chlamydia trachomatis

Chlamydia trachomatis (Ct) è un batterio intracellulare obbligato che infetta le cellule epiteliali e i fibroblasti. A causa dell'interazione con vari fattori dell'ospite e i batteri commensali, la replicazione nelle cellule infette dell'ospite infette varia considerevolmente e può risultare molto bassa nelle infezioni asintomatiche e persistenti.

Pertanto, il rilevamento diretto di Ct richiede l'uso di test ad alta sensibilità.

La ricerca di Ct deve essere effettuata nei pazienti con sintomi urogenitali, anorettali e oculari, pazienti con IST non clamidiali, contatti sessuali di persone con IST (10).

Esame colturale

Le linee cellulari utilizzate per l'isolamento di Ct includono le cellule Mc Coy, HeLa 229 o Buffalo Green Monkey Kidney. I tamponi provenienti da diversi siti anatomici (endocervice, uretra, canale anale e congiuntiva) sono campioni idonei per coltura ma devono essere raccolti utilizzando dispositivi e mezzi di trasporto idonei. Le cellule vengono infettate e dopo 48-72 ore vengono valutati lo sviluppo di inclusioni intra-citoplasmatiche caratteristiche del microrganismo mediante colorazione con Giemsa, iodio o anticorpi marcati con fluorescenza rivolti contro antigeni clamidiali (Liposaccaridico, LPS, o proteina maggiore della membrana esterna, *Major Outer Membrane Protein*, MOMP). L'impiego di anticorpi specifici per la MOMP consente un rilevamento altamente specifico, per tale motivo l'indagine colturale è stata a lungo considerata il test di riferimento per il rilevamento di Ct.

La sensibilità della coltura può essere pregiudicata dalla raccolta, conservazione e trasporto inadeguato dei campioni, dalla presenza di sostanze tossiche nei campioni clinici e dall'eccessiva proliferazione nelle colture cellulari dei microrganismi commensali. Ulteriori svantaggi sono rappresentati dai lunghi tempi di esecuzione, dall'impegno lavorativo e dalle difficoltà di standardizzazione. L'indagine colturale rimane ancora necessaria, e deve essere eseguita in laboratori di riferimento, per monitorare la suscettibilità agli antibiotici e la valutazione della virulenza microbica (11).

NAAT

I NAAT sono generalmente considerati il gold standard per la ricerca di Ct e hanno sostituito l'esame colturale. Sono test paragonabili alla coltura, ma differentemente da questa, i risultati non sono influenzati dalla vitalità del microrganismo, consentendo quindi il trasporto dei campioni senza l'applicazione di procedure particolari.

In numerosi studi, i risultati di diversi NAAT sono risultati altamente concordanti, invece risultati discordanti sono stati correlati alla scoperta della variante svedese di Ct (Ct strain E/SW2), che contiene una delezione di 377 paia di basi nel plasmide criptico, che corrisponde alla regione target di molti NAAT.

La sensibilità dei NAAT può anche essere implementata intervenendo sulla fase d'estrazione dell'acido nucleico, ad esempio mediante l'uso di biglie magnetiche ottenendo una maggiore quantità di DNA microbico (12).

Test di diagnosi rapida

La maggior parte dei test di diagnosi rapida (*Rapid Diagnostic Test*, RDT) sono test immunocromatografici che si basano sul rilevamento dell'antigene di natura lipopolisaccaridica nei tamponi genitali o nelle urine. Rispetto alle indagini colturali e al NAAT sono test significativamente meno sensibili e specifici (13).

Sono test che possono essere eseguiti direttamente al letto del paziente e possono essere impegnati quando è necessario instaurare rapidamente una terapia antibiotica.

A causa della loro ridotta sensibilità, tali test, negli ultimi anni, sono stati soppiantati da RDT che si basano sull'amplificazione genica e quindi in termini di sensibilità e specificità sono paragonabili ai NAAT convenzionali (14).

Indagini sierologiche

La ricerca di anticorpi anti-Ct è poco utile per la diagnosi d'infezione uro-genitale poiché gli anticorpi sono rilevabili solo dopo due settimane dall'inizio dell'infezione; inoltre, i titoli anticorpali si possono mantenere bassi e si possono avere fenomeni di cross-reattività con altre specie di *Chlamydia* spp.

La ricerca anticorpale risulta invece molto utile nella diagnosi di infezioni croniche e invasive quali la Malattia Infiammatoria Pelvica (MIP), il linfogranuloma venereo (LGV), l'artrite reattiva acquisita sessualmente (SARA) e le polmoniti neonatali.

In queste patologie il microorganismo non è rilevabile nei campioni uro-genitali mentre la ricerca sierologica può risultare positiva (15).

Campioni clinici

I tamponi uretrali, cervicali, vulvo-vaginali, anorettali e oculari, l'urina primo mitto, il liquido spermatico e i tessuti, sono campioni che possono essere considerati idonei se utilizzati per l'esecuzione dei NAAT.

I campioni non invasivi sono da preferire per effettuare lo screening nei pazienti asintomatici.

Nei soggetti di sesso maschile, poiché la concentrazione del microorganismo si riduce durante la minzione, è importante raccogliere i primi 20 ml di urina prodotta. Al contrario, nelle donne con infezione uro-genitale da Ct, la concentrazione è relativamente più alta nei tamponi genitali rispetto alle urine, per tale motivo il tampone vaginale (anche quello raccolto autonomamente dalle pazienti) può essere considerato un campione adeguato e idoneo. In ogni caso, se il prelievo dell'urina del primo mitto è l'unico campione disponibile, si deve considerare che il tasso di rilevamento è inferiore del 10% rispetto ai tamponi vaginali e endocervicali.

Per rilevare l'infezione da Ct in campioni extra-genitali è necessario eseguirne la ricerca su tamponi o pezzi biotici rappresentativi del sito.

Ad esempio nei maschi che fanno sesso con maschi (MSM) l'infezione è frequentemente localizzata a livello ano-rettale o faringeo; la maggior parte di queste infezioni va persa se si esaminano i campioni di urina. Nonostante i NAAT ad oggi disponibili in commercio non sono validati per testare tali campioni, dati di letteratura hanno mostrato che le percentuali di rilevamento di tali test sono superiori ai test colturali o antigenici.

Infine possono essere analizzati mediante NAAT anche i campioni di endometrio o le biopsie linfonodali in pazienti con MIP o LGV. La conferma di LGV richiede l'identificazione dei genotipi L1, L2 o L3. La tipizzazione di Ct nel LGV è importante a causa dei lunghi periodi di trattamento farmacologico a cui il paziente deve essere sottoposto (16-17).

Treponema pallidum

La sifilide è un'infezione batterica a trasmissione sessuale (IST) causata da *Treponema pallidum* (*T. pallidum*) (18).

I principali test di screening e di diagnosi per la sifilide sono riassunti nella Tabella 2.

Tabella 2. Test di screening e di diagnosi per la sifilide

Test	Descrizione
Basati sulla lesione	
<ul style="list-style-type: none"> - Microscopia in campo oscuro - Immunofluorescenza diretta - NAAT 	<ul style="list-style-type: none"> - Eseguibili su materiale prelevato dal sifiloma, dalle lesioni secondarie, dai linfonodi o dalle lesioni mucocutanee
Test sierologici	
<i>Non treponemici</i> <ul style="list-style-type: none"> - VDRL - RPR 	<ul style="list-style-type: none"> - Test quantitativi non specifici - Rilevano la presenza di Ab anti-lipidi treponemici (IgM e/o IgG), utilizzando come Ag la cardiolipina - Potrebbero risultare negativi nel 15-25% dei casi di sifilide primaria - Hanno una sensibilità del 100% nei casi di sifilide secondaria - Potrebbero dare dei falsi positivi in presenza d'infezione da HIV (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>), patologie vascolari, uso di stupefacenti, età avanzata, gravidanza, malattie epatiche croniche, infezioni da virus Epstein-Barr e altre condizioni infiammatorie croniche
<i>Treponemici</i> <ul style="list-style-type: none"> - TPHA - TPPA - FTA-ABS 	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizzano antigeni specifici di <i>T. pallidum</i> - Gli anticorpi che vengono rilevati non possono essere utilizzati per diagnosticare re-infezioni o per monitorare la risposta alla terapia - Più specifici rispetto ai test non treponemici - Risultano positivi dopo circa 7-10 giorni dall'infezione - Raramente producono risultati falsi positivi
VDRL	<i>Venereal disease research laboratory</i>
RPR	<i>Rapid plasma reagin</i>
TPHA	<i>Treponema pallidum haemagglutination assay</i>
TPPA	<i>Treponema pallidum particle agglutination assay</i>
FTA-ABS	<i>Fluorescent treponemal antibody absorbed</i>

Di seguito vengono illustrati nel dettaglio i principali test di screening e diagnosi per la sifilide.

Esame microscopico

L'esame microscopico in campo oscuro è il metodo con più elevata specificità per effettuare diagnosi di sifilide primaria. La dimostrazione di batteri spiraliformi e mobili, infatti è indicativa di un'infezione attiva. Tale indagine va eseguita immediatamente dopo la raccolta del campione, (materiale prelevato dal sifiloma, dalle lesioni secondarie, dai linfonodi o dalle lesioni mucocutanee nei neonati), richiede attrezzature specializzate, un operatore esperto ed è quindi solitamente limitato a laboratori specializzati.

Nonostante sia un'indagine altamente specifica, la sua sensibilità, tuttavia, è inferiore al 50%, quindi un risultato negativo non esclude la presenza d'infezione da *T. pallidum* (19).

Sulla stessa tipologia di campioni si può applicare l'esame microscopico con l'immunofluorescenza diretta, utilizzando anticorpi anti-*T. pallidum* marcati con fluoresceina. I batteri, resi fluorescenti, dopo legame con gli anticorpi fluorescenti saranno facilmente rilevati nel campo oscuro e sarà così assicurata una maggiore sensibilità e specificità.

Anche in questo caso è richiesta un'attrezzatura specializzata e gli anticorpi anti-*T. pallidum* sono disponibili in commercio solo in alcuni paesi (20).

NAAT

I NAAT rilevano direttamente il DNA di *T. pallidum* da qualsiasi essudato, tessuto o fluido corporeo; la sensibilità varia in base al test utilizzato (21).

Indagini sierologiche

Per la diagnosi di sifilide esistono due tipi di indagini sierologiche classificate come indagini non treponemiche e treponemiche. Entrambe si eseguono sul campione di siero.

I test non treponemici più utilizzati sono: il test *Venereal Diseases Research Laboratory* (VDRL) e il test *Rapid Plasma Reagin* (RPR). Entrambi rilevano la presenza di anticorpi anti-lipidi treponemici, IgM e/o IgG, utilizzando come antigene la cardiolipina e servono per valutare l'attività della malattia e la risposta terapeutica.

I test non treponemici non sono altamente specifici poiché possono dare risultati falsi positivi in presenza d'infezioni virali, malattie autoimmuni croniche e durante la gravidanza. La maggior parte dei risultati falsi positivi ha titoli anticorpali bassi, inferiori di 1:4. I test non treponemici possono essere negativi fino a quattro settimane dopo la comparsa della lesione sifilitica primaria e della sifilide latente tardiva; inoltre nella sifilide primaria e secondaria, questi test possono essere falsi negativi a causa di una reazione prozona. Nella sifilide primaria, in presenza di lesioni sospette, può essere necessario ripetere il test dopo due e quattro settimane per escludere l'infezione da *T. pallidum*. I titoli anticorpali valutati con i test non treponemici quantitativi possono essere utilizzati per il monitoraggio della risposta al trattamento farmacologico. I titoli, dopo un trattamento efficace, diminuiscono mentre un aumento si evidenzia durante un'infezione in corso e non trattata. Un aumento quadruplo o superiore in titolo, equivalente ad una variazione di almeno due diluizioni (es. da 1:16 a 1:4 per una risposta positiva efficace al trattamento, o da 1:8 a 1:32 per infezione attiva continuata) è considerata una differenza significativa tra due test sequenziali ottenuti usando lo stesso metodo (es. VDRL o RPR) e preferibilmente effettuati presso lo stesso laboratorio. I titoli che differiscono per una sola diluizione (ad esempio 1:8 contro 1:4 o 1:2 rispetto a 1:1) non devono essere considerati significativi.

I test treponemici includono: il *Treponema pallidum haemagglutination assay* (TPHA), il *Treponema pallidum particle agglutination assay* (TPPA) e il *Fluorescent Treponemal Antibody Absorbed* (FTA-ABS). Sono test altamente specifici che si basano sulla ricerca degli anticorpi diretti contro antigeni specifici del *T. pallidum* e vengono utilizzati ai fini diagnostici. I test treponemici, rimanendo positivi in circa l'85% dei soggetti infetti non consentono di differenziare un caso d'infezione in corso da una precedentemente trattata.

I neonati vivi o i nati da madri sieropositive devono essere sottoposti ad indagini per escludere una sifilide congenita. I loro sieri devono essere esaminati alla nascita e ad intervalli mensili di tre mesi. Fino a quando non viene confermato che i test sierologici sono, e rimangono, negativi.

Gli anticorpi eventualmente rilevati possono essere quelli materni, che generalmente scompaiono entro tre o quattro mesi dopo la nascita, raramente possono persistere fino a 18 mesi. In questi casi, è necessario ripetere e valutare il titolo anticorpale per rilevare un aumento di

quattro volte o più del titolo di un test non treponemico o treponemico; se ciò avviene il bambino deve essere trattato per la sifilide congenita (22-23).

Test di diagnosi rapida

Nell'ultimo decennio sono stati sviluppati numerosi RDT in grado di fornire dei risultati in 10-15 minuti. La sensibilità dei test rapidi varia dall'85% al 98% e la specificità dal 93% al 98%, rispetto al TPHA o al TPPA.

In generale, gli RDT con sensibilità più elevate tendono ad avere specificità più basse e viceversa. La maggior parte dei test presenti in commercio utilizzano antigeni di *T. pallidum* per rilevare anticorpi specifici: pertanto, un risultato positivo non distingue tra infezione in corso e infezione precedentemente trattata.

Recentemente, sono stati sviluppati test in grado di rilevare anticorpi contro materiali simili alla cardiolipina sfruttando lo stesso principio dei test non treponemici (24-25).

Neisseria gonorrhoeae

La gonorrea, causata da *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*), è un'infezione batterica a trasmissione sessuale (26).

Esame microscopico

L'esame microscopico dopo colorazione di Gram può fornire una diagnosi certa di infezione da *N. gonorrhoeae* ma solo se eseguito su tampone uretrale prelevato da un paziente di sesso maschile con i sintomi di un'uretrite.

Nei soggetti sintomatici, la colorazione di Gram può fornire un'alternativa diagnostica meno costosa dei NAAT, diversamente da quanto avviene nei casi d'infezione asintomatica in cui solo il 50-70% risulta positivo all'esame microscopico. L'uso della colorazione di Gram per valutare un quadro infettivo a livello della cervice uterina e rettale è poco affidabile mentre non può essere applicato su campioni faringei (27), non può quindi essere utilizzato ai fini diagnostici.

Esame colturale

L'indagine colturale è economica, specifica e soprattutto sensibile (85-95%) in particolare, in caso di sospetta infezione uretrale ed endocervicale. L'isolamento di *N. gonorrhoeae* richiede però la raccolta di un campione idoneo, un trasporto tempestivo, la semina in terreni di coltura appropriati e adeguate condizioni d'incubazione.

L'esame colturale è stato considerato per molti anni il "gold standard", poiché rappresenta l'unico metodo che consente di valutare la sensibilità agli antimicrobici, data la dimostrata capacità del batterio di sviluppare resistenza a molte classi di farmaci (28). Pertanto, l'esame colturale con successivo antibiogramma dovrebbe essere eseguito anche nei casi di test molecolare positivo, prima dell'inizio della terapia antibiotica, nel sospetto di fallimento terapeutico e in caso di infezioni persistenti (29, 30).

NAAT

I NAAT, altamente sensibili e specifici, possono essere eseguite su un'ampia gamma di campioni, inclusi l'urina, il secreto vaginale, cervicale, uretrale, rettale, oro-faringeo, raccolti anche mediante tampone.

Si raccomanda che i campioni rettali e faringei risultati positivi vengano confermati con un test supplementare, ad esempio NAAT con una diversa sequenza bersaglio (livello IIb, B).

Un inconveniente dei NAAT attualmente disponibili è la loro incapacità di fornire informazioni sulla suscettibilità antimicrobica. Per tale motivo l'indagine colturale dovrebbe essere eseguita in parallelo per consentire l'esecuzione dei test di sensibilità microbica.

Negli ultimi anni sono stati introdotti in commercio dei point of care che si basano sull'amplificazione genica e rilevano contemporaneamente la presenza di *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*. La co-infezione è stata rilevata nel 10-20% dei pazienti con gonorrea (31, 32).

Mycoplasmas genitalium

L'infezione da *M. genitalium* è associata all'uretrite non gonococcica (NGU) e all'uretrite non gonococcica non clamidiale (NG_{NC}) nell'uomo, mentre nella donna è associata a uretrite, cervicite, endometrite e malattia infiammatoria pelvica (MIP) (33).

NAAT

I NAAT rappresentano il metodo più sensibile e specifico per la rilevazione di questo microrganismo. Sono disponibili in commercio vari test, che abbinano alla ricerca di *M. genitalium* la ricerca di altri micoplasmi genitali o di altri microrganismi causa di IST. È stata dimostrata in Europa la comparsa di ceppi resistenti ai macrolidi (azitromicina) e più recentemente ai fluorochinoloni (moxifloxacina).

In caso di diagnosi molecolare, è necessario utilizzare i tamponi di trasporto e/o lisi previsti dai test disponibili in commercio (34).

Bibliografia

1. Fichorova RN. Impact of *T. vaginalis* infection on innate immune responses and reproductive outcome. *J Reprod Immunol* 2009;83:185–9.
2. Patil MJ, Nagamoti JM, Metgud SC. Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* from vaginal specimens by wet mount microscopy, In Pouch TV culture system, and PCR. *J Glob Infect Dis* 2012;4:22–5.
3. Menezes CB, Mello Mdos S, Tasca T. Comparison of permanent staining methods for the laboratory diagnosis of Trichomoniasis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2016;58:5.
4. Madhumati J Patil, Jyoti M Nagamoti, Sharada C Metgud. Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* from vaginal specimens by wet mount microscopy, in pouch TV culture system, and PCR. *J Glob Infect Dis* 2012;4(1):22-5.
5. Garber GE, Sibau L, Ma R, Proctor EM, Shaw CE, Bowie WR. Cell culture compared with broth for detection of *Trichomonas vaginalis*. *J Clin Microbiol* 1987;25:1275–9.
6. Lee JJ, Moon HS, Lee TY, Hwang HS, Ahn MH, Ryu JS. PCR for diagnosis of male *Trichomonas vaginalis* infection with chronic prostatitis and urethritis. *Korean J Parasitol* 2012;50:157–9.

7. Caliendo AM, Jordan JA, Green AM, Ingersoll J, Diclemente RJ, Wingood GM. Real-time PCR improves detection of *Trichomonas vaginalis* infection compared with culture using self-collected vaginal swabs. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005;13:145–50.
8. Gaydos CA, Klausner JD, Pai NP, Kelly H, Coltart C, Peeling RW. Rapid and point-of-care tests for the diagnosis of *Trichomonas vaginalis* in women and men. *Sex Transm Infect* 2017;93(S4):S31-S35.
9. Kaur S, Khurana S, Bagga R, Wanchu A, Malla N. Antitrichomonas IgG, IgM, IgA, and IgG subclass responses in human intravaginal trichomoniasis. *Parasitol Res* 2008;103(2):305-12.
10. Oakeshott P, Kerry S, Aghaizu A, Atherton H, Hay S, *et al.* Randomised controlled trial of screening for *Chlamydia trachomatis* to prevent pelvic inflammatory disease: the POPI (prevention of pelvic infection) trial. *BMJ* 2010;8:c1642.
11. Scidmore MA. Cultivation and Laboratory Maintenance of *Chlamydia trachomatis*. *Curr Protoc Microbiol* 2005;Chapter 11:Unit 11A.1
12. Rondeau P, Valin N, Decré D, Girard PM, Lacombe K, Surgers L. *Chlamydia trachomatis* screening in urine among asymptomatic men attending an STI clinic in Paris: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2019;19(1):31.
13. Zarakolu P, Çetik S, İnkaya AÇ, Ünal S. Comparison of immunochromatographic (IC) and real-time polymerase chain reaction (Rt-PCR) tests for screening *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma* spp. and *Mycoplasma* spp. in HIV-infected men. *Mikrobiyol Bul* 2019;53(1):37-42.
14. Widdice LE, Hsieh YH, Silver B, Barnes M, Barnes P, Gaydos CA. Performance of the Atlas Genetics Rapid Test for *Chlamydia trachomatis* and women's attitudes toward Point-Of-Care testing. *Sex Transm Dis* 2018;45(11):723-7.
15. Hoenderboom BM, van Benthem BHB, van Bergen JEAM, Dukers-Muijters NHTM, Götz HM, Hoebe CJPA, Hogewoning AA, Land JA, van der Sande MAB, Morré SA, van den Broek IVF. Relation between *Chlamydia trachomatis* infection and pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and tubal factor infertility in a Dutch cohort of women previously tested for chlamydia in a chlamydia screening trial. *Sex Transm Infect* 2019;95(4):300-6.
16. Wisniewski CA, White JA, Michel CE, Mahilum-Tapay L, Magbanua JPV, Nadala ECB Jr, Barber PJ, Goh BT, Lee HH. Optimal method of collection of first-void urine for diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection in men. *J Clin Microbiol* 2008;46:1466–9
17. Dudareva Vizule S, Haar K, Sailer A, Flores JA, Silva-Santisteban A, Galea JT, Coates TJ, Klausner JD, Caceres CF. Prevalence of pharyngeal and rectal *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections among men who have sex with men in Germany. *Sex. Transm. Infect* 2014;90:46–51.
18. Centers for Disease Control and Prevention. *Syphilis (Treponema pallidum) 2018 Case Definition*. Disponibile all'indirizzo: <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/syphilis/case-definition/2018/>; ultima consultazione 11/05/2020.
19. Pierce EF, Katz KA. Darkfield microscopy for point-of-care syphilis diagnosis. *MLO Med Lab Obs* 2011;43(1):30-1
20. Phelps RG, Knispel J, Tu ES, Cernainu G, Saruk M. Immunoperoxidase technique for detecting spirochetes in tissue sections: comparison with other methods. *Int J Dermatol* 2000;39(8):609-13.
21. Grange PA, Gressier L, Dion PL, *et al.* Evaluation of a PCR test for detection of *treponema pallidum* in swabs and blood. *J Clin Microbiol* 2012; 50(3):546-52
22. Chi KH, Danavall D, Taleo F, *et al.* Molecular differentiation of *Treponema pallidum* subspecies in skin ulceration clinically suspected as yaws in Vanuatu using real-time multiplex PCR and serological methods. *Am J Trop Med Hyg* 2015;92(1):134-8.

23. Sena AC, White BL, Sparling PF. Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clin Infect Dis* 2010;51(6):700-8.
24. Zarakolu P, Buchanan I, Tam M, Smith K, Hook EW, 3rd. Preliminary evaluation of an immunochromatographic strip test for specific *Treponema pallidum* antibodies. *J Clin Microbiol* 2002;40(8):3064-5.
25. Castro AR, Esfandiari J, Kumar S, et al. Novel point-of-care test for simultaneous detection of nontreponemal and treponemal antibodies in patients with syphilis. *J Clin Microbiol* 2010; 48(12):4615-9.
26. Buder S, Schöfer H, Meyer T, Bremer V, Kohl PK, Skaletz-Rorowski A, Brockmeyer N. Bacterial sexually transmitted infections. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019;17(3):287-315.
27. Su WH, Tsou TS, Chen CS, Ho TY, Lee WL, Yu YY, Chen TJ, Tan CH, Wang PH. Are we satisfied with the tools for the diagnosis of gonococcal infection in females? *J Chin Med Assoc* 2011 Oct;74(10):430-4.
28. European Centre for Disease Prevention and Control. *Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe, 2016*. Stockholm: ECDC; 2018.
29. Visser M, van Westreenen M, van Bergen J, van Benthem BHB. Low gonorrhoea antimicrobial resistance and culture positivity rates in general practice: a pilot study. *Sex Transm Infect* 2020;96(3):220-2.
30. Unemo M, Del Rio C, Shafer WM. Antimicrobial resistance expressed by *Neisseria gonorrhoeae*: a major global public health problem in the 21st century. *Microbiol Spectr* 2016;4 (3):10.1128/microbiolspec.EI10-0009-2015.
31. den Heijer CDJ, Hoebe CJP, van Liere GAFS, et al. A comprehensive overview of urogenital, anorectal and oropharyngeal *Neisseria gonorrhoeae* testing and diagnoses among different STI care providers: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):290.
32. Causer L.M, Guy R.J, Tabrizi S.N, Whiley D. M, Speers D. J, Ward J., Tangey A., Badman S. G, Hengel B., Natoli L.J., Anderson D. A, Wand H., Wilson D., Regan D.G, Shephard M., Donovan B., Fairley C.K, Kaldor J. M. Molecular test for chlamydia and gonorrhoea used at point of care in remote primary healthcare settings: a diagnostic test evaluation. *Sex Transm Infect* 2018;0:1-7.
33. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1650-6.
34. Lima LM, Hoelzle CR, Simões RT, Lima MIM, Fradico JRB, Mateo ECC, Zauli DAG, Melo VH. Sexually transmitted infections detected by multiplex Real Time PCR in asymptomatic women and association with cervical intraepithelial neoplasia. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2018;40(9):540-6.

PROGETTO IST: UNITÀ OPERATIVA DI FIRENZE

Patrizia Bordonaro (a), Viola Magini (a), Gian Maria Rossolini (b)

(a) SOD Laboratorio Generale-Centro Prelievi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

(b) Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze

Le Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) rappresentano un problema emergente di Sanità Pubblica vista l'ampia diffusione nella popolazione e le ingenti risorse finanziarie che vengono impiegate per la diagnosi e il trattamento (1).

I CDC statunitensi (*Centers for Disease Control and Prevention*) segnalano 19 milioni di nuovi casi di IST per anno; la metà di queste infezioni si verifica nei soggetti di età compresa tra i 14-24 anni. I dati epidemiologici relativi all'Europa sono raccolti dai vari stati membri attraverso l'ECDC (*European Center for Disease Prevention and Control*). I dati che descrivono la situazione italiana sono forniti dal Ministero della Salute (IST a notifica obbligatoria in classe II) e dall'Istituto Superiore di Sanità attraverso la raccolta coordinata proveniente dai centri IST e dai laboratori di microbiologia clinica facenti parte delle due sorveglianze sentinella. In Europa, le stime sono in aumento, questo potrebbe in parte essere dovuto anche alla disponibilità di test diagnostici più sensibili e all'aumento di programmi di screening portati avanti da vari stati membri.

Alcune popolazioni sono maggiormente colpite, in particolare i maschi che fanno sesso con maschi (MSM), gli individui con grave immunodeficienza, le donne e gli adolescenti in cui si riscontra una maggiore suscettibilità biologica, legata a tessuti genitali ancora immaturi che permettono una maggiore recettività ai patogeni.

Un elemento da sottolineare è anche il fatto che le IST tendono a coesistere, spesso i condilomi genitali da Papillomavirus si accompagnano all'infezione genitale da Herpesvirus e le infezioni da *Chlamydia trachomatis* vengono frequentemente rilevate assieme all'infezione gonococcica. Le IST sono strettamente associate all'infezione da HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) attraverso una sinergia epidemiologica che rafforza la diffusione di entrambe (2): pertanto chi presenta una IST ha un rischio molto più alto di trasmettere e di acquisire l'HIV. Da questa ultima considerazione nasce l'importanza della necessità di una diagnosi precoce delle IST.

Il Laboratorio di Microbiologia e Virologia, Firenze, Direttore Prof. G. Rossolini, ha partecipato al Progetto: "Percorso diagnostico-assistenziale delle IST: individuazione di criticità e inapproprietezze nei percorsi; proposte operative di implementazione del sistema territoriale per un corretto inquadramento diagnostico-assistenziale: la scelta dei metodi di laboratorio nella diagnosi delle infezioni sessualmente trasmesse. Durante questo studio multicentrico della durata di 2 anni (marzo 2017/marzo 2019) sono stati arruolati 148 pazienti, inviati all'ambulatorio di microbiologia da specialisti interni all'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi (AOUC) quali urologi, infettivologi, ginecologi, dermatologi. Molto spazio è stato dedicato all'accoglienza e al counseling con il paziente, sia per avere una raccolta dati più reale, sia per incrementare l'adesione del paziente al protocollo e per avere un feedback positivo.

Le IST diagnosticate in ordine di frequenza sono state: *Mycoplasma genitalium* nel 38,5% dei casi, *Chlamydia trachomatis* nel 26,5%, HPV nel 17,6%, *Neisseria gonorrhoeae* nel 10,8%, *Trichomonas vaginalis* nel 9,5% e Herpes virus tipo 1 e tipo 2 (HSV1, HSV2) nell'8,8%.

Nell'ambito di questo studio sono state approfondite le infezioni sostenute da *Human Papilloma Virus* (HPV), essendo l'HPV stato individuato come causa diretta di neoplasia cervicale e, seppure con percentuali di attribuzione differenti, anche di altri distretti corporei quali

vagina (70%), vulva (40%), ano (90%), pene (50%) e orofaringe (26%, inclusi i tumori delle tonsille e della base della lingua) (dati Epicentro ISS).

Per quanto riguarda l'epidemiologia HPV, i reali tassi di prevalenza e incidenza dell'infezione possono risultare imprecisi a causa dell'assenza di obbligo di notifica di questa IST e dell'estesa dispersione dei pazienti in vari ambiti assistenziali (3). Relativamente alle donne, i dati di prevalenza mostrano un picco delle infezioni intorno ai 25 anni; per quanto riguarda i soggetti di sesso maschile, tra i 18 e i 70 anni, l'infezione ha una prevalenza complessiva di circa il 65%, che rimane costante nel corso della vita. La stima della prevalenza nella popolazione maschile è ulteriormente complicata in ragione del fatto che non esistono programmi di screening, né test validati per determinare la presenza dell'infezione (4).

Gli oltre 40 tipi di HPV che infettano le mucose e la cute del tratto ano-genitale sono stati suddivisi in tipi a basso o alto rischio di trasformazione neoplastica. Nella popolazione giovane prevalgono i genotipi ad elevato rischio oncogeno; il sottotipo virale più frequentemente isolato in Italia è risultato HPV 16. Numerosi studi concordano nell'affermare che l'HPV 16 e 18 sono responsabili del 70% di tutti i tumori della cervice a livello mondiale (5).

L'infezione da HPV è estremamente frequente nella popolazione: si stima, infatti, che fino all'80% delle donne sessualmente attive contragga l'HPV nel corso della propria vita e che oltre il 50% si infetti con un tipo ad alto rischio oncogeno (6-8). La storia naturale dell'infezione è fortemente condizionata non solo dall'infezione stessa, ma anche dall'equilibrio che si instaura fra ospite e agente infettante. L'importanza del ruolo del sistema immunitario si può inoltre desumere osservando il comportamento dell'infezione nei soggetti immunocompromessi. La maggior parte delle infezioni è asintomatica, reversibile e transitoria, poiché il virus viene eliminato dal sistema immunitario prima che si verifichi un effetto patogeno (7): il 70% delle nuove infezioni si risolve spontaneamente in un anno e il 91% in due anni (9, 10). In una percentuale minore di casi, l'infezione può diventare persistente e si può verificare l'integrazione del genoma virale all'interno del DNA cellulare; in questo caso, si possono sviluppare lesioni precancerose che possono evolvere verso il carcinoma della cervice. L'integrazione del DNA virale implica la distruzione di parte del genoma virale e alterazioni geniche cellulari; in particolare, nel genoma del virus si ha la trascrizione incontrollata dei geni precoci E6 ed E7, codificanti per le relative proteine: la proteina E6 impedisce la riparazione del DNA e l'azione pro apoptotica di p53, mentre la proteina E7 incrementa la sintesi di DNA e blocca la differenziazione cellulare (11-14).

In Italia, come negli altri Paesi industrializzati, l'incidenza e la mortalità per cervicocarcinoma hanno mostrato un progressivo declino dal 1994 al 2016, con una riduzione del 70% della mortalità per cervicocarcinoma; questa tendenza, riflette l'effetto preventivo dei programmi organizzati di screening che a partire dal 1994 si sono affermati sul territorio nazionale (15).

Metodiche di diagnosi e medicina di laboratorio per HPV

Presso il Laboratorio di Microbiologia e Virologia dell'AOUC Firenze si effettua la ricerca dell'HPV. Attraverso un test molecolare, e non morfologico, per la ricerca del DNA virale che è meno vincolato all'interpretazione soggettiva da parte dell'operatore ed è intrinsecamente più sensibile e meno soggetto a falsi negativi.

Questo test ha un elevato valore predittivo negativo: qualora risulti negativo, il rischio di sviluppare una lesione CIN3 o superiore nei 60 mesi successivi è estremamente basso (15, 16).

Presso l'ambulatorio di Microbiologia, dove si eseguono le visite per la diagnosi di IST, il prelievo per la ricerca dell'HPV viene effettuato tramite spatola di Ayre e brush a livello cervicale e tramite *scraping* (grattamento) a livello dell'ano e del pene, cercando di recuperare più cellularità possibile. Il materiale raccolto viene stemperato in dispositivo Thin-Prep, contenente la soluzione PreservCyt solution. Il Thin-Prep è stata la prima tecnica in fase liquida ad essere approvata dalla Food and Drug Administration (FDA), con successiva approvazione degli Enti di Controllo Europei (17).

Questa soluzione garantisce una riduzione del numero dei campioni biologici inadeguati (inferiore a 0,3%), una riduzione (fino al 93%) dei prelievi giudicati non idonei per presenza di sangue, muco, o altro; inoltre permette un processo analitico totalmente automatico e la riproducibilità dei risultati; il campione rimane stabile per 30 giorni. Il Thin-Prep può essere utilizzato anche come co-test, sia per la determinazione del PAP test che dell'HPV test.

Il test utilizzato presso il Laboratorio di Microbiologia e Virologia AOUC Firenze, per la diagnosi di HPV è Seegene Anyplex II. Questa metodica permette la simultanea determinazione e tipizzazione di 28 HPV, da un singolo campione e in una singola PCR real time, determina 19 HPV ad alto rischio (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73, 82) e 9 HPV a basso rischio (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70). Il kit è basato su due tecnologie Seegene che rispettivamente assicurano un'alta sensibilità e specificità di reazione (DPO, *Dual Priming Oligo*) e la rilevazione di più analiti/patogeni nello stesso canale di fluorescenza all'interno di un unico tubo di reazione permettendo anche il dosaggio semiquantitativo degli analiti (TOCE, *Tagging Oligonucleotide Clavage & Extension*). La metodica, in real time, consente di monitorare il processo di amplificazione durante il suo svolgimento; alla fine della serie di cicli di replicazione viene costruita la curva di rappresentazione dell'esito del test e permette di individuare e quantificare la presenza del virus dalla posizione dei picchi a specifiche temperature (11).

I pazienti a cui è stata fatta diagnosi di HPV vengono sottoposti al test HIV; le donne vengono inviate all'ambulatorio di colposcopia e gli uomini all'ambulatorio delle malattie infettive/tropicali per il trattamento e il follow-up.

In precedenza è stata sottolineata l'importanza dell'HPV nella patogenesi del cancro cervicale, così come il ruolo della risposta immunitaria nel controllo dell'infezione. Negli ultimi decenni, sulla base di questi presupposti, si è svolta un'intensa attività di ricerca che ha portato alla messa a punto di un vaccino in grado di eliminare quello che viene considerato l'agente causale delle lesioni cervicali, vale a dire l'infezione da HPV (8). I primi due vaccini resi disponibili per la prevenzione delle infezioni da HPV sono stati il bivalente, rivolto verso i genotipi HPV 16 e 18, e il tetravalente, attivo nei confronti dei genotipi HPV 6, 11, 16 e 18. Questi due vaccini hanno già consentito di raggiungere importanti benefici clinici, ma un ulteriore importante passo avanti in ambito di prevenzione primaria è rappresentato dalla messa a punto del vaccino 9-valente. Esso è rivolto verso sette tipi di HPV ad alto rischio oncogeno (HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58) e verso due tipi di HPV a basso rischio (6 e 11) che sono la causa del 90% dei condilomi genitali. Questo strumento di prevenzione ha il potenziale di prevenire il 97,4% delle lesioni di alto grado della cervice uterina, dei tumori del collo dell'utero, ma anche di altre neoplasie HPV correlate, per le quali non esiste purtroppo uno screening sistematico. Bisogna sottolineare che il vaccino non è alternativo alla partecipazione ai programmi di screening, che devono essere comunque effettuati dal paziente nelle fasce di età e nei tempi consigliati, dal momento che i vaccini disponibili non prevenono la totalità delle infezioni da HPV ad alto rischio (18-20).

Bibliografia

1. World Health Organization. *Global Health Sector Strategy on Sexually Transmitted Infections 2016-2021*. Geneva: WHO; 2016.
2. World Health Organization. *Guidelines for sexually transmitted infection*. Geneva: WHO 1999.
3. Beltrame A., Giuliani M., Suligo B. L'epidemiologia dell'infezione genitale da HPV in era pre-vaccino. *STI Review* 2008;1(1):3-9.
4. Bonnanni P., Boselli F., Stigliano CM. *et al.* HPV:Evidenze e nuove prospettive. *Rivista di ostetricia ginecologia pratica e medicina perinatale* 2016;31(1):2-21.
5. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, *et al.* Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161-70.
6. Carozzi FM. Le basi biologiche dei vaccini per il papillomavirus umano (HPV). *Epidemiol Prev* 2007;31(2):12-19.
7. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ *et al.* Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S65-81.
8. Petraglia F, Pelusi G, Bocchi C, *et al.* *Ginecologia e Ostetricia*. Milano: Poletto editore; 2011.
9. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005;32S:S16-S24.
10. Ronco G. Epidemiologia dell'infezione genitale da Hpv e delle sue complicazioni e utilizzo della ricerca molecolare per lo screening del cancro del collo dell'utero. *Epidemiol Prev* 2007;31(2):6-10.
11. Liverani CA, Mojana G. Infezione genitale da HPV: esami di laboratorio. *La Colposcopia in Italia* 2005;20(2):12-16.
12. White EA. Manipulation of epithelial differentiation by HPV oncoproteins. *Viruses* 2019;11(4):369.
13. Han MS, Lee JM, Kim SN *et al.* Human Papillomavirus 16 oncoproteins Downregulate the Expression of miR-148a-3p, miR-190a-5p, and miR199-b5p in Cervical Cancer. *Biomed Res Int* 2018:1942867.
14. Gupta SM, Mania-Pramanik J. Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis. *J Biomed Sci* 2019;26(1):28.
15. Cristoforoni PM, Stigliano CM. Pap test e HPV test nella prevenzione del cervicocarcinoma: aspetti clinici e risvolti medico-legali. In: Stigliano CM, Morgera R (Ed.). *Aspetti medico-legali in ginecologia e ostetricia*. Milano: AOGOI; 2017. p. 231-42
16. Ronco G, Biggeri A, Confortini M *et al.* Ricerca del DNA di papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino – HTA Report. *Epidemiol Prev* 2012;36(3-4)suppl 1:e1-72.
17. Ronco G, Confortini M, Maccallini V, *et al.* Uso della citologia in fase liquida nello screening dei precursori del cancro del collo uterino – HTA Report. *Epidemiol Prev* 2012; 36(5)suppl 2:e1-33.
18. Zhang S, Batur P. Human papillomavirus in 2019: An update on cervical cancer prevention and screening guidelines. *Cleve Clin J Med* 2019;86(3):173-8.
19. Sheikh S, Biundo E, Courcier S, *et al.* A report on the status of vaccination in Europe. *Vaccine* 2018;36(33):4979-92.
20. Signorelli C, Odone A, Ciorba V, *et al.* Human papillomavirus 9-valent vaccine for cancer prevention: a systematic review of the available evidence. *Epidemiol Infect* 2017; 145(10):1962-82.

**Raccolta e presentazione dei dati
del Progetto per un percorso
diagnostico-assistenziale delle IST**

PIATTAFORMA PER LA RACCOLTA DEI DATI DEL PROGETTO IST

Franco Di Pangrazio

Area Informatica, Nitel Consorzio Interuniversitario per i Trasporti e la Logistica, Roma

Genesi della piattaforma

La fase di analisi delle necessità e delle esigenze degli operatori coinvolti nel progetto “Percorso diagnostico-assistenziale delle IST: individuazione di criticità e inappropriately nei percorsi; proposte operative di implementazione del sistema territoriale per un corretto inquadramento diagnostico-assistenziale” ha previsto la realizzazione di una piattaforma dedicata per l’inserimento online delle informazioni richieste che ha avuto la durata di 12 mesi necessari per la raccolta dati della *Fase II - Studio prospettico* del Progetto IST.

Riguardo alle caratteristiche e alle tecnologie necessarie, la piattaforma doveva essere:

- accessibile e indipendente dalla tecnologia usata dagli operatori;
- con basso o nullo indice di invasività nelle dinamiche e organizzazione del lavoro degli operatori;
- conforme alle disponibilità di tempo degli operatori sanitari quindi semplice e veloce da usare;
- conforme alle tecnologie conosciute;
- aperta agli strumenti di analisi statistica;
- con bassi costi di sviluppo e gestione;
- sicura e protetta sia da transazioni criptate che da accessi riservati (Figura 1).

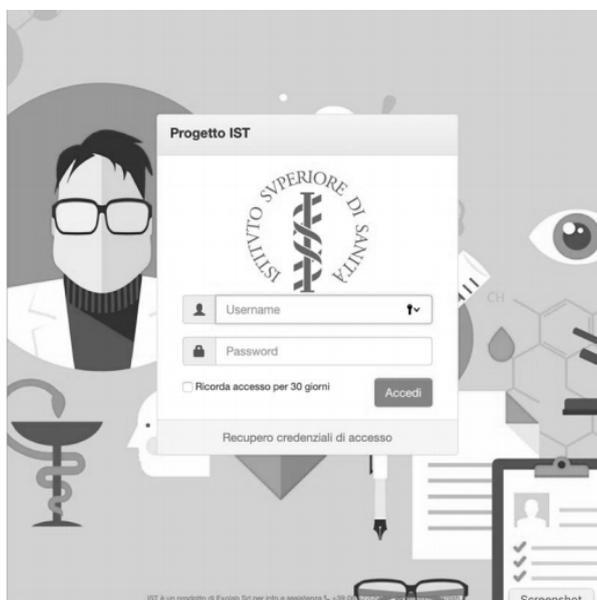


Figura 1. Accesso alla piattaforma “Progetto IST”

Nella Figura 2 si dà una semplice rappresentazione a blocchi funzionale della piattaforma “Progetto IST”.

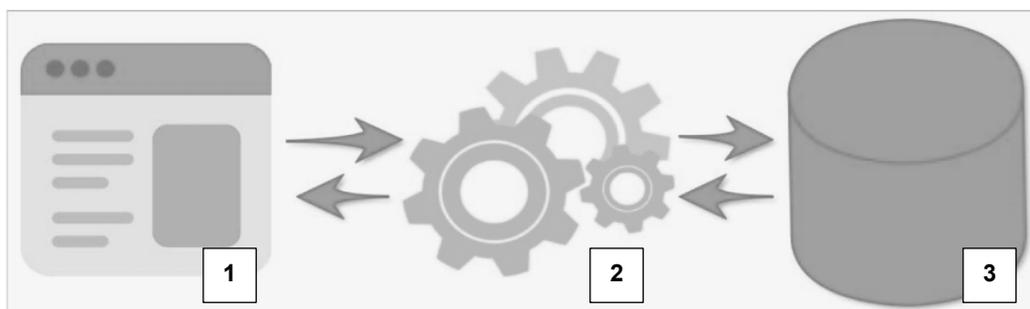


Figura 2. Rappresentazione della piattaforma “Progetto IST”

Il blocco 1 rappresenta un browser che è l’unico strumento richiesto sia per l’uso che per la gestione della piattaforma.

Il blocco 2 rappresenta le logiche di funzionamento interno così come dalle specifiche dell’utenza.

Il blocco 3 rappresenta la base dati su cui sono immagazzinati e custoditi i dati.

Gestione dei dati dello studio prospettico attraverso la piattaforma

In aderenza alla necessità di poter usufruire della piattaforma anche con scarsa disponibilità di tempo, i moduli della raccolta dati sono stati raggruppati in sottoinsiemi.

In questo modo la piattaforma è stata in grado di gestire in maniera disgiunta – pur mantenendo il controllo della congruità e della consistenza – sia il singolo dato, che lo stesso dato nel contesto globale delle informazioni immesse.

I sottoinsiemi che sono stati inclusi nella scheda individuale di arruolamento sono i seguenti:

- Scheda raccolta dati;
- Dati socio-demografici;
- Dati comportamentali;
- Anamnesi;
- Percorso effettuato;
- Diagnosi e terapia attuale.

Nella Figura 3 è rappresentata una schermata del modulo di raccolta dati dello studio prospettico in cui si possono vedere i sottoinsiemi.

Nella Figura 4 si possono vedere due esempi di sottoinsiemi aperti.

Figura 3. Sottoinsiemi della piattaforma “Progetto IST”

Figura 4. Esempi di sottoinsiemi aperti della piattaforma “Progetto IST”

Dati dello studio prospettico

Nella Tabella 1 si dà una visione di insieme della quantità di dati gestiti in ogni singolo sottoinsieme dello studio prospettico.

Tabella 1. Dati gestiti in ogni singolo sottoinsieme della piattaforma “Progetto IST”

Sottoinsieme	Numero di domande	Numero di varianti di risposte
Scheda raccolta dati	4	7
Dati socio-demografici	4	17
Dati comportamentali	10	31
Anamnesi	4	41
Percorso effettuato	4	35
Diagnosi e terapia attuale	4	45
Totale	30	176

Strumenti di ricerca ed esportazione dei dati

La piattaforma è dotata di strumenti per la ricerca dei dati e per la loro esportazione così da poter essere elaborati e analizzati attraverso programmi statistici come ad esempio SPSS. In Figura 5 è rappresentata la schermata con i suddetti strumenti.

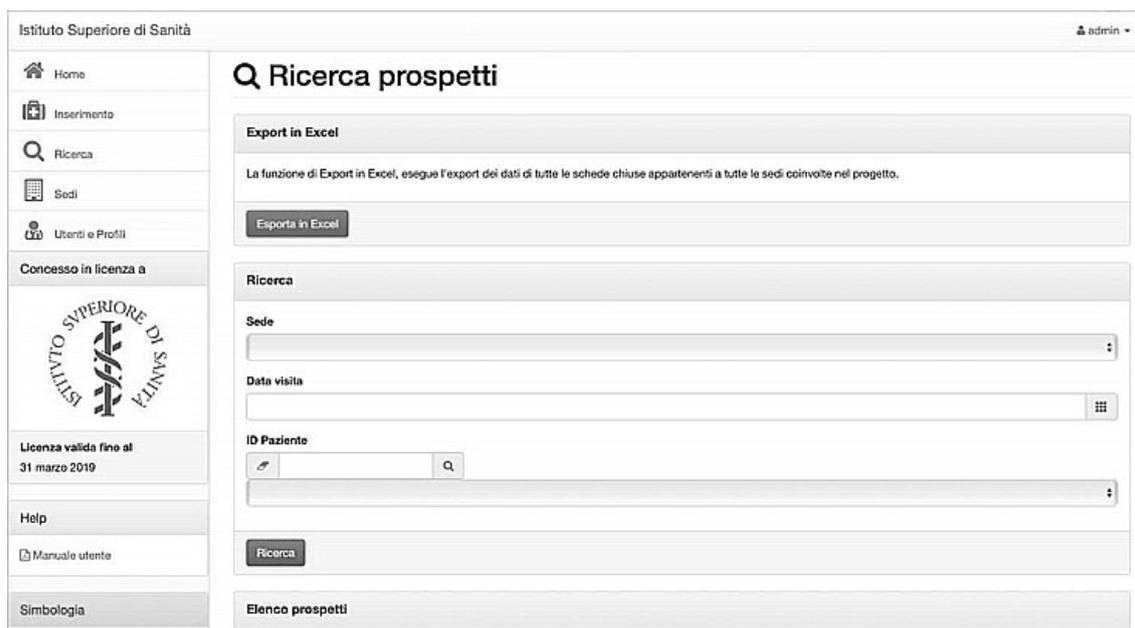


Figura 5. Strumenti della piattaforma “ProgettoIST” per la ricerca e l’esportazione dei dati

PRESENTAZIONE E DISCUSSIONE DEI RISULTATI DEL PROGETTO IST

Maria Cristina Salfa

Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità

Da gennaio 2018 a gennaio 2019 (dati preliminari), le quattro Unità Operative (UO) del progetto “Percorso diagnostico-assistenziale delle IST: individuazione di criticità e inappropriately nei percorsi; proposte operative di implementazione del sistema territoriale per un corretto inquadramento diagnostico-assistenziale” che hanno effettuato i test di laboratorio e raccolto i dati sono state identificate nei Centri di microbiologia situati in grandi università di 4 città italiane (Torino, Firenze, Napoli, Palermo).

Le UO hanno inserito nella piattaforma dedicata “Progetto IST” 1.310 pazienti con diagnosi di IST (Infezione Sessualmente Trasmessa) (UO TO: 785 pazienti; UO FI: 145 pazienti; UO NA: 140 pazienti; UO PA: 240 pazienti).

Dati socio-demografici

Dei 1.310 pazienti con IST, 549 sono donne (41,9%) e 761 sono uomini (58,1%). L'età mediana è pari a 32 anni (range interquartile: *InterQuartile Range* – IQR 26-43).

La provenienza del paziente, cioè lo specialista più consultato da parte dei pazienti con IST è stato quello del centro IST (58,5%), seguito dall'infettivologo (16,1%), dal ginecologo (7,4%), dall'urologo (4,6%), dal dermatologo (3,2%), infine un 10,1% dei pazienti con IST ha consultato altri specialisti (laboratorio di microbiologia, medicina delle migrazioni, medico di medicina generale, chirurgo generale, proctologo, endocrinologo, pronto soccorso, istituto privato).

L'86,0% (n. 1.126) dei pazienti con IST è italiano e il 14,0% (n. 184) straniero; di questi ultimi, il 40,2% proviene da altri Paesi europei, il 38,0% dall'Africa, il 15,8% dall'America e il 6,0% dall'Asia.

Dati comportamentali

Relativamente alle informazioni comportamentali, l'età mediana al primo rapporto sessuale è pari a 16 anni (IQR 15-18).

Dei 1.310 pazienti con IST, 1.065 (81,3%) dichiarano di avere rapporti eterosessuali e 245 (18,7%) rapporti con persone dello stesso sesso.

Il 3,1% dei pazienti con IST riferisce di non aver avuto nessun partner negli ultimi sei mesi, il 48,6% uno, il 26,7% da due a tre e il 21,6% quattro e più.

Solo il 23,1% dei pazienti con IST riferisce di aver utilizzato il condom nell'ultimo rapporto sessuale.

Il 15,2% dei pazienti con IST riferisce di aver utilizzato droghe ma non per via endovenosa. Inoltre, un 20% circa dei pazienti con IST riferisce di andare incontro a ebbrezza alcolica almeno due volte al mese.

Anamnesi

Alla domanda quale è stato il motivo della visita attuale, il 76,0% dei pazienti con IST ha dichiarato la presenza di sintomi genito-urinari, l'11,5% il partner positivo per IST, il 14,9% un comportamento sessuale a rischio, l'8,9% altri motivi (partner di gravida positiva a sifilide; partner con condilomi e flogosi vaginale; gravida HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) positiva; follow-up sifilide; screening in gravidanza; sterilità; violenza; inserimento di dispositivi intrauterini (*Intra-Uterine Device*, IUD) (le risposte non sono mutuamente esclusive).

Percorso effettuato

Queste informazioni sono state utili per capire il percorso clinico-diagnostico-terapeutico che il paziente con una presunta IST ha fatto prima di arrivare alla visita attuale.

Dalla Tabella 1 emerge che il 39,0% degli uomini ha consultato, prima della visita attuale, il Medico di Medicina Generale (MMG) e il 53,9% delle donne il ginecologo. È interessante notare come più del 30% degli uomini e del 20% delle donne ha, invece, consultato un "Altro" medico rispetto ai cinque specificati nella risposta. Questo sottolinea ancora di più come la popolazione con IST sia una popolazione estremamente eterogenea che non si concentra in centri specifici di assistenza, ma si rivolge a una molteplicità di specialisti e strutture sanitarie, pubbliche e private.

Tabella 1. Medici consultati dai pazienti, distinti per genere, prima della visita attuale

Medici consultati prima d'ora	Uomini*		Donne*	
	n.	%	n.	%
MMG*°	297	39,0	159	29,0
Ginecologo	2	0,3	296	53,9
Infettivologo	108	14,2	63	11,5
Dermatologo	126	16,6	26	4,7
Urologo	62	8,1	2	0,4
Altro°	266	35,0	127	23,1

*° MMG: medico di medicina generale

* le risposte non sono mutuamente esclusive

° un altro centro IST, centro sangue, chirurgo plastico, proctologo, ematologo, endocrinologo, immunologo, gastroenterologo, pronto soccorso, medico di bordo, oncologo, ostetrica al consultorio, partner positivo per una IST

Analizzando la domanda precedente relativa a quali medici sono stati consultati dai pazienti prima d'ora, si è ricavata l'informazione relativa a quanti medici, numericamente, si sono rivolti i pazienti con IST prima della visita attuale:

- Donne (n. 549): 80,5% un solo medico (principalmente ginecologo), 17,0% due medici, 2,0% tre medici, 0,5% quattro medici.
- Uomini (n. 761): 89,1% un solo medico (principalmente MMG), 9,2% due medici, 1,7% tre medici.

Il 20,0% delle donne con IST ha dichiarato di aver fatto indagini microbiologiche/sierologiche per IST prima della visita attuale. La richiesta di queste indagini è stata fatta principalmente dall'MMG e dal ginecologo.

L'11,4% degli uomini con IST ha dichiarato di aver fatto indagini microbiologiche/sierologiche per IST prima della visita attuale. La richiesta di queste indagini è stata fatta principalmente dall'MMG.

Il 15,7% delle donne con IST ha dichiarato di aver fatto qualche terapia per IST prima di accedere alla visita attuale. La terapia è stata prescritta principalmente dal ginecologo.

Il 19,8% degli uomini con IST ha dichiarato di aver fatto qualche terapia per IST prima di accedere alla visita attuale. La terapia è stata prescritta principalmente dall'infettivologo e dall'MMG.

Diagnosi e terapia attuale

Le IST diagnosticate a seguito della visita attuale, in ordine di frequenza, sono state:

- condilomi genitali
695 pazienti (53,0%), diagnosi principalmente clinica;
- infezione da *Chlamydia trachomatis*
241 pazienti (18,6%), metodo diagnostico principale NAAT
- infezione da *Mycoplasma genitalium*
101 pazienti (7,7%), metodo diagnostico NAAT
- sifilide latente
93 pazienti (7,1%), metodi diagnostici principali TPHA, RPR, VDRL
- sifilide secondaria
86 pazienti (6,6%), metodi diagnostici principali TPHA, RPR, VDRL
- gonorrea
71 pazienti (5,4%), metodo diagnostico principale NAAT, coltura
- herpes genitale
64 pazienti (4,9%), diagnosi clinica e con NAAT
- sifilide primaria
50 pazienti (3,8%), metodi diagnostici principali TPHA, VDRL, RPR
- infezione da *Trichomonas vaginalis*
22 pazienti (1,7%), metodo diagnostico principale NAAT.

Dei 1.310 pazienti con IST, 102 sono risultati già sieropositivi per HIV.

Pertanto, i pazienti con IST a cui è stato proposto il test HIV durante la visita attuale sono stati 1.208. In realtà, i pazienti con IST che si sono sottoposti al test HIV attuale sono 1.042 (l'86,3% di coloro che dovevano essere testati). Il 13,7% dei pazienti con IST che non si è sottoposto al test HIV attuale è composto da 68 pazienti che hanno rifiutato il test e da 98 pazienti a cui non è stato, invece, proposto. I motivi del rifiuto del test HIV attuale sono stati i seguenti: eseguito da poco tempo, già fatto presso altro laboratorio, il pz non vuole farlo, il pz non vuole farlo e non vuole dare spiegazioni, non vuole farlo perché sostiene di non essersi esposto al rischio, non vuole farlo per motivi personali.

7 sono state le nuove diagnosi di HIV nei pazienti con IST, pari ad un'incidenza dello 0,7% (7/1.042).

109 sono i pz con IST HIV positivi, pari ad una prevalenza del 10,5% (109/1.042).

Nel riquadro 1 si riposta una sintesi dei principali risultati del Progetto IST.

RIQUADRO 1. Principali risultati del Progetto IST

In sintesi

- ¼ dei pazienti arruolati sono risultati asintomatici.
- Circa l'80% delle donne e il 90% degli uomini arruolati si è rivolto ad un solo medico prima di arrivare dallo specialista segnalatore per la visita attuale. Le donne si rivolgono principalmente al ginecologo, gli uomini all'MMG.
- Le richieste di indagini diagnostiche, così come l'aver eseguito una terapia, precedenti alla visita specialistica attuale si aggirano intorno al 10-20%.
- Gli specialisti segnalatori più consultati per la visita attuale sono stati gli specialisti del centro IST, delle malattie infettive e della ginecologia.
- I condilomi genitali e l'infezione da *Chlamydia trachomatis* sono risultate le IST maggiormente diagnosticate.
- L'incidenza di HIV nei pazienti arruolati (0,7%) è risultata essere superiore a quella stimata nella popolazione generale italiana (a conferma che chi ha una IST ha un rischio maggiore di acquisire l'HIV).

Successi del progetto

- Attivazione e formazione di una rete di specialisti infra-struttura che vedono persone con sospetta IST.
- Arruolamento efficiente delle persone con sospetta IST.
- Descrizione dei percorsi diagnostico-clinici delle persone con un sospetto di IST, effettuati precedentemente alla visita specialistica attuale.
- Livello elevato di assistenza alle persone arruolate.
- Alti standard di diagnostica di laboratorio e utilizzo dei più recenti e sofisticati test diagnostici e di biologia molecolare.
- Valutazione dell'accesso al test HIV e della diffusione di HIV nelle persone arruolate.

Criticità riscontrate

- Il test HIV non è stato proposto a tutti i pazienti con IST.
- Alcuni pazienti con IST hanno rifiutato il test HIV.
- Mancata effettuazione, in caso di positività al test HIV attuale, del test di avidità anticorpale.
- Problematiche organizzative nelle singole UO.

Possibili risoluzioni

- Pianificazione di una strategia nazionale per il controllo delle IST.
- Implementazione dell'informazione e della prevenzione mirate alle IST.
- Formazione sulle IST per il personale sanitario coinvolto.
- Promozione del test HIV a tutti i pazienti con una IST.
- Messa a punto di una piattaforma informatica unificata a livello nazionale per l'inserimento dei dati individuali dei pazienti con IST.
- Collaborazione attiva tra strutture ospedaliere e territorio per favorire l'assistenza dei pazienti con IST.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di settembre 2020, 1° Suppl.*

*Stampato in proprio
Servizio Comunicazione Scientifica – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, settembre 2020