

SIFILIDE:

perché è una malattia più insidiosa nelle donne

SYPHILIS:

why the disease is more insidious in women

DOI: [10.53146/Iriog1202112](https://doi.org/10.53146/Iriog1202112)

ABSTRACT

*Why should syphilis be reconsidered in gynecological clinical practice? Why are women more vulnerable to late diagnosis? What are the key points for timely and effective diagnosis and treatment? What are the avoidable consequences of diagnostic and therapeutic delays? Syphilis is caused by the sexually and vertically transmitted bacterium *Treponema pallidum*. Syphilis, wrongly considered outdated, is making an aggressive comeback worldwide. From a medical point of view, diagnostic timeliness is hampered by: a lack of familiarity with this re-emerging disease and a consequent lack of consideration in the anamnestic picture and differential diagnosis; complex course, which alternates insidious and variable symptomatic phases, with periods of clinical latency, while the disease continues its pro-inflammatory and destructive action at the subclinical level. The late or missed diagnosis of syphilis leads to a prolonged infection, with permanent and at times fatal outcomes. The danger of a delay in diagnosis also results in persistent infectivity of the patients, who continue to infect their sexual partners, and the fetus, if pregnant. The aim of the work is: to identify the key points for timely and effective diagnosis and therapy of syphilis in gynecology, with a focus on vulvar and vaginal vulnerability; to analyze the reasons for its insidious hidden diffusibility; to discuss the diagnostic difficulties, the limited availability of the most effective drug, penicillin, the current lack of a vaccine and finally why it is difficult to follow the course of the disease and its therapy through laboratory diagnostics. The final goal is to enhance the diagnostic effectiveness of the gynecologist.*

KEYWORDS: *syphilis; primary chancre; secondary syphilis; treponema pallidum; penicillin; vulva.*

**Alessandra Graziottin^{1,2}
Elena Boero¹**

1 - Fondazione Graziottin per la cura del dolore nella donna, Onlus

2 - Centro di Ginecologia e Sessuologia medica, H. San Raffaele Resnati Milano

Autore corrispondente /
Corresponding Author:

Alessandra Graziottin

direzione@studiograziottin.it

Lista delle abbreviazioni

Penicillina G-benzatina	BPG
Infezioni sessualmente trasmissibili	IST
Intrauterine device	IUD
Lipopolisaccaride	LPS
Malattie sessualmente trasmissibili	MST
Treponema pallidum	TP
Virus dell'immunodeficienza umana	HIV

INTRODUZIONE

Perché la sifilide dovrebbe essere considerata nella pratica clinica ginecologica? Perché le donne sono più vulnerabili a diagnosi tardive? Quali sono i punti chiave per diagnosi e terapie tempestive ed efficaci? Quali sono le conseguenze *evitabili* di ritardi diagnostici e terapeutici? La sifilide è una patologia provocata dall'infezione dal batterio *Treponema pallidum* sottospecie *pallidum* (TP) (Box 1). A livello mondiale, è la terza più diffusa malattia sessualmente trasmessa (MST) di tipo batterico, dopo la clamidia e la gonorrea [1]. La sua trasmissione avviene per via sessuale, quando il/la paziente viene a contatto con le lesioni superficiali di persone infette, ricche di batteri vivi. Importante: il treponema è in grado di infettare il nuovo ospite attraverso abrasioni cutanee, ma anche violando mucose integre, più vulnerabili all'attacco perché non cheratinizzate, diversamente dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV) che attacca solamente attraverso soluzioni di continuità, cutanee e/o mucose. Meno comunemente il TP può essere trasmesso tramite sangue, dopo l'utilizzo di siringhe non sterili tra individui che assumono droghe per via endovenosa, o durante il parto. Infine, il TP può essere trasmesso da madre a figlio per via transplacentare, causando una patologia neonatale conosciuta come sifilide congenita. La sifilide congenita è dichiarata dall'OMS la seconda causa infettiva di natimortalità al mondo dopo la malaria; si stima infatti che sia responsabile del 7.7% dei decessi perinatali mondiali [2, 3].

Nello specifico l'Istituto Superiore di Sanità definisce [1]:

- **Sifilide congenita o prenatale**, l'infezione contratta per via transplacentare.
- **Sifilide connatale**, quella acquisita du-

rante il passaggio attraverso il canale del parto.

- **Sifilide acquisita**, quella contratta dopo la nascita.

L'introduzione della penicillina, antibiotico di potente e persistente efficacia sin dagli anni '40, aveva apparentemente debellato la malattia. Purtroppo, la sifilide è in aggressivo ritorno, soprattutto nei Paesi economicamente svantaggiati, in cui povertà, promiscuità, alta prevalenza di altre malattie a trasmissione sessuale, ritardi diagnostici e limitatezza delle cure amplificano e potenziano la pericolosità dell'infezione e della sua diffusione. I dati epidemiologici più aggiornati disponibili (2017) mostrano il suo ritorno anche nei Paesi ad alto reddito. L'European Centre for Disease Prevention and Control mostra che i casi di sifilide in Europa sono aumentati in maniera costante sin dal 2010, raggiungendo un incremento del 70% (incidenza annua su 100,000 abitanti, da 4.2 (2010) a 7.1 (2017)) [4]. Anche l'Istituto Superiore di Sanità osserva un incremento dei casi segnalati (obbligatoriamente) dal 2015 al 2017, con un'incidenza annua di 2,7 casi per 100.000 abitanti nel 2017 [5]. Nonostante la bassa prevalenza della malattia, sono da considerare alcuni aspetti fondamentali:

- Tutte le grandi infezioni partono da piccoli focolai.
- Malattie a forte aggressività cronica e a progressione subclinica sono di particolare rilevanza clinica.
- Il rischio di passaggio verticale da madre a feto è critico in ostetricia.

Box 1. L'identikit del *Treponema pallidum*, questo sconosciuto.

Caratteristiche microbiologiche del TP più rilevanti per la pratica clinica:

- **Struttura della membrana esterna e risposta immunitaria.** L'organizzazione della parete cellulare di TP si discosta dalla definizione convenzionale di batterio Gram-negativo. La membrana esterna è scarsa di lipoproteine (100 volte meno rispetto all'organismo modello *E. coli*) e non presenta il tipico lipopolisaccaride (LPS), agente pro-infiammatorio e immunogeno primario

[6]. Il sistema immunitario riconosce il TP ed evoca anticorpi funzionali, che tuttavia non riescono a limitare il progredire della malattia. Una parziale spiegazione viene dall'osservazione di gruppi diversi di TP con antigenicità eterogenea [6, 7].

- **Motilità.** Il TP presenta un apparato locomotore periplasmico [8], non esposto all'esterno, che ne permette la caratteristica motilità per rotazione attorno all'asse longitudinale alla velocità di 2 μm al secondo [9]. La motilità sostiene la grande invasività del batterio, permettendogli sia di penetrare le matrici solide dei tessuti, sia di attraversare l'endotelio e la parete dei vasi sanguigni, con diffusione sistemica e trasmissione verticale attraverso la placenta [8].
- **Difficile visibilità al microscopio.** Il TP è un batterio molto sottile (solo 0.1-0.2 μm diametro), per cui è difficile osservarlo tramite le normali tecniche microscopiche. È necessario utilizzare tecniche di microscopia in campo scuro e/o particolari colorazioni che richiedono professionisti esperti (Fig.1).

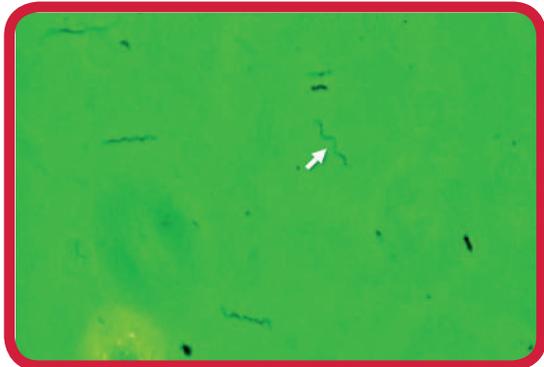


Fig.1. Microscopia a fresco (*Treponema pallidum*) (freccia).

Immagine per gentile concessione del Prof. Giovanni Miniello. **MINIELLO G. Easy Colposcopy. Full Immersion. Edra Ed., 2019.**

- **Non coltivabilità in vitro.** Il TP è un batterio anaerobio stretto, molto delicato e non coltivabile *in vitro*. Si è infatti evoluto per essere completamente dipendente dall'ambiente offerto dall'ospite umano, come testimoniato dalle poche funzioni essenziali codificate nel piccolo genoma (1 Mb). L'impossibilità di coltivare il TP in laboratorio, unita alla difficoltà di osservazione al microscopio, rende la diagnostica più complessa poiché meno standardizzabile, e più dipendente dalla sierologia. Ancora oggi l'infezione dei conigli è il

metodo di rilevazione più sensibile per accertare la presenza di treponema in un campione biologico sospetto.

- **Indistinguibilità morfologica e sierologica da altri treponemi patogeni.** Insieme a *T. pallidum* sottospecie *pallidum*, altre specie di treponema sono patogene per l'uomo e causano le cosiddette treponematosi endemiche, delle infezioni croniche non veneree (bejel, frambesia e pinta). Le spirochete che le causano sono morfologicamente e sierologicamente indistinguibili tra loro, complicando la diagnosi di sifilide nei pazienti provenienti da zone con alta prevalenza di queste malattie. L'immunità specifica per il treponema infatti rimane a vita, restringendo le possibilità del medico alla sola misurazione degli anticorpi non treponemici.
- **Lentezza di moltiplicazione.** *T. pallidum* ha un tempo di generazione maggiore di un giorno, lunghissimo (il tempo di generazione di *E. coli* è 20 minuti!) [10]. Questa caratteristica influisce sui tempi della malattia, in particolare sul protrarsi del tempo di incubazione e delle fasi latenti. Inoltre, spiega la necessità di utilizzare dosi di penicillina che garantiscano una alta concentrazione nel sangue nel tempo [11].

Storia naturale della malattia: le finestre critiche per la diagnosi.

La sifilide progredisce naturalmente in tre stadi clinici (Box 2). Durante la sifilide primaria il TP entra nell'ospite e causa una (o talvolta più di una) lesione cutanea o mucosa nel punto di entrata (**sifiloma primario**). Questo si presenta come un'ulcera sporgente, dura, con esudato ricco di batteri vivi, oltre che di cellule immunitarie. Allo stesso tempo i batteri entrano in circolo e si disseminano nell'organismo, determinando anche una linfoadenopatia. Entro 4-8 settimane il sistema immunitario risolve il sifiloma primario senza lasciare segno locale. Tre mesi più tardi la malattia si manifesta nel suo stadio secondario, con lesioni infettive maculopapulari diffuse su tutto il corpo (in particolare sul palmo delle mani e sulle piante dei piedi). Al termine della fase secondaria, a meno che non si abbiano recrudescenze (1 paziente su 4), la malattia clinica regredisce e subentra una lunga fase asintomatica non infet-

tiva. Dopo persino decine di anni quasi la metà dei pazienti non trattati manifesterà un'ultima fase terziaria, la quale può colpire virtualmente ogni organo. I danni più gravi sono a carico del sistema nervoso centrale (neurosifilide), per cui i nervi spinali vengono danneggiati provocando la paralisi; e del sistema cardiovascolare, dove la sifilide può provocare aneurismi dell'aorta con esiti fatali.

Box 2: Storia naturale e decorso temporale della sifilide.

Fase della sifilide	Durata media
Tempo d'incubazione	3-4 settimane
Sifiloma primario	4-8 settimane
Fase asintomatica post sifiloma primario	10-12 settimane
Sifilide secondaria	3-12 settimane
Fase latente	1-45 anni (media 15 anni)
Sifilide terziaria	Indefinito

Referenze: [9]

Tab.1. Durata media della malattia sifilitica.

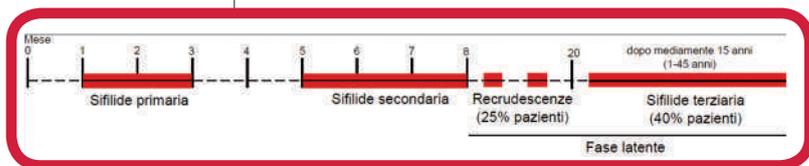


Fig. 2. Fasi critiche della progressione cronologica della sifilide.

Rappresentazione delle tre fasi della malattia sifilitica a partire dall'infezione avvenuta al mese 0. Le linee colorate rappresentano le fasi sintomatiche infettive (in rosso), mentre le linee non colorate tratteggiate rappresentano le fasi di non visibilità clinica, ossia di infezione latente. Per semplicità, le tempistiche indicate nella figura sono quelle massime considerate, per rendere più evidente quanto possa essere lungo e insidioso il decorso della sifilide.

La parola alle donne: cosa dice la donna che contrae la sifilide

L'attenzione viene qui focalizzata sulla sifilide primaria e secondaria, di maggiore rilevanza nella pratica ginecologica.

Sifiloma primario:

- Silenzio: la paziente che contrae la sifilide spesso non ne è consapevole perché la sede del sifiloma primario non è visibile. In tal caso, dalla donna non giunge nessuna richiesta esplicita di aiuto terapeutico. Il sifiloma primario resta non diagnosticato.
- "Mi è comparso qualcosa di strano sui genitali. È duro, ma non mi fa male." (Fig.3).
- "Dottore, mi sono accorta di una roba

dura, che non mi faceva male, ma è andata via senza nessun altro fastidio."

- "Dottorressa, non so se posso dirlo a lei, ma mi era venuta una cosa dura vicino all'ano, che non mi faceva male neanche quando andavo di corpo, ma poi è andata via." (Fig.4).

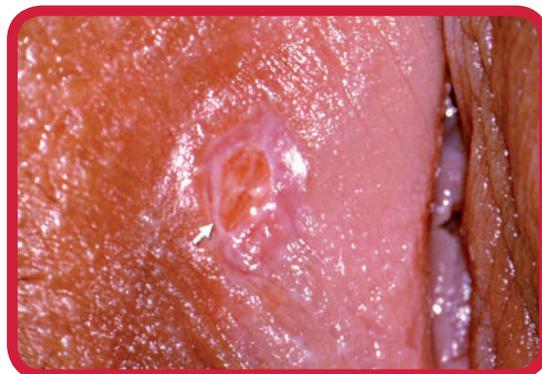


Fig.3. Sifiloma del grande labbro destro (freccia). Immagine per gentile concessione del Prof. Giovanni Miniello. MINIELLO G. Easy Colposcopy. Full Immersion. Edra Ed., 2019.



Fig.4. Sifiloma perianale ulcerato (freccia). Immagine per gentile concessione del Prof. Giovanni Miniello. MINIELLO G. Easy Colposcopy. Full Immersion. Edra Ed., 2019.

Queste frasi rispecchiano bene il singolare binomio tra le caratteristiche tipiche della sifilide primaria e le parole della donna:

- La paziente non si accorge della lesione perché nascosta: il sifiloma primario può trovarsi a livello del collo dell'utero e/o della vagina, della mucosa anale e/o delle tonsille/bocca. Questo è un primo elemento di insidiosità dell'infezione e di ritardo diagnostico.
- La paziente si accorge della lesione (vulvare, vestibolare o perianale), ma la sottovaluta o la banalizza perché non è dolorosa e perché scompare spontaneamente.
- La paziente si preoccupa della lesione, ma non fa in tempo ad essere visitata

dal ginecologo prima che scompaia: la transitorietà delle lesioni è un altro fattore critico di ritardo diagnostico.

Sifilide secondaria:

• “Dottore, mi sono comparse delle macchie rosse sulla pelle, guardi, anche sul seno, e nessuno capisce cos’è!” (Fig.5). “Da un po’ di tempo ho queste macchie rosse sul palmo delle mani. Non mi fanno male. Ho messo di tutto e sono preoccupata perché non mi vanno via!”.



Fig.5. Torso femminile con lesioni maculopapulari sifilitiche.

L'immagine è fornita dal Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ed è disponibile nella Public Health Image Library (PHIL) al seguente indirizzo: <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=17026>.

La paziente spesso si reca dal medico nella fase secondaria, quando i sintomi sono più persistenti, manifesti e meno riconoscibili. Le papule sono l'elemento secondario più trascurato perché nella diagnosi differenziale i ginecologi non guardano i piedi e le mani. Inoltre, la seconda fase della sifilide si può tipicamente manifestare anche con un ritardo di mesi dal primo contatto con la persona infetta, rendendo più difficile per la paziente ricollegare il/i rapporto/i sessuale/i a rischio ai sintomi. Questo significa che la paziente non si recherà dal medico fino a molto più tardi, esponendo sé stessa e gli altri a un grave pericolo di progressione della malattia e di contagiosità verso terzi, oltre al gravissimo rischio di trasmissione verticale in caso di gravidanza.

Cosa valuta il clinico

Il ginecologo, considerata la storia naturale della sifilide e la sua insidiosità, valuterà:

• Pregressa promiscuità, senza protezio-

ne consistente, ossia senza uso costante del profilattico in tutti i tipi di rapporto sessuale.

- Rapporti vaginali: oltre all'uso inconsistente del profilattico, in genere chi usa la contraccezione ormonale non usa quella di barriera, o ne fa un uso saltuario. Spesso chi fa un uso personale di un metodo di contraccezione sicuro, inclusi spirale (intrauterine device - IUD) o impianti sottocutanei, non richiede al partner l'uso del profilattico perché è considerato più un metodo contraccettivo, che non una protezione verso infezioni sessualmente trasmissibili (IST).
- Rapporti anali e orali, solitamente non percepiti come porte di entrata di germi, per cui le donne non richiedono l'uso del profilattico. Data la vulnerabilità delle mucose orale e anale è utile richiedere un co-approfondimento diagnostico con il proctologo e/o lo stomatologo.

È importante incoraggiare la paziente a ricordare eventi a rischio risalenti a mesi (se non anni) prima. Dato l'andamento della malattia (Box 2), le fasi di apparente silenzio creano delle cesure temporali che ostacolano il ricordo. È quindi fondamentale aiutare la paziente a ricordare per ricreare una relazione temporale causale con le manifestazioni sintomatiche in corso.

Per aiutare la paziente a rintracciare il/le partner potenzialmente a rischio di aver contratto l'infezione è bene indagare:

- Comorbidità con altre MST, e rischio di infettività multipla ^[12, 13].
- Fattori predisponenti e precipitanti per contrarre altre MST.
- Decapitazione del sifiloma primario, per terapia antibiotica contemporanea alle prime settimane d'infezione per concomitante trattamento d'infezione batterica o da IST (e.g. gonorrea), o da infezione non correlata (e.g. bronchite).
- Pregresse MST nella paziente in passato, poiché indicano un profilo di rischio maggiore.

Co-infezione con MST e decapitazione della sifilide primaria

La promiscuità (non abbinata alle adeguate misure preventive), unita alla co-

infettività di più MST, forma un binomio diabolico che può portare a un importante ritardo della diagnosi della sifilide dovuto alla cosiddetta "decapitazione della sifilide primaria".

L'insidia più frequente riguarda l'infezione simultanea di sifilide e gonorrea. Le due patologie presentano tempi di incubazione diversi. La gonorrea sarà il primo attore visibile, con la comparsa della caratteristica secrezione purulenta dall'uretra dell'uomo ("scolo", nel linguaggio popolare), dopo soli 1-7 giorni dal contagio [14]. Se viene fatta la terapia antibiotica per la gonorrea, senza ipotizzare la presenza di altre MST per diagnosi e terapia concomitanti e monitorarle nel tempo, verrà decapitato il sifiloma primario, cioè verrà nascosta la punta dell'iceberg di un'infezione sistemica che continua indisturbata sottotraccia. La decapitazione del sifiloma non è rilevante solo per il/la paziente affetti, ma verrà bypassato lo stadio primario anche nei partner sessuali. Per aumentare la capacità del medico di captare il sommerso prima possibile, il consiglio pratico è quello di richiedere esami sierologici per la diagnosi e il monitoraggio delle eventuali altre MST, tenendo in considerazione un tempo 0 in cui sarebbe avvenuto il primo rapporto a rischio su cui basare i tempi della diagnostica nella donna e nel/nei suoi partner. Solo quando il medico richiede gli esami appropriati per la diagnosi precoce delle MST tutela il/la paziente (nonché il/i partner sessuali, ma anche il feto in caso di gravidanza) dagli effetti deleteri a lungo termine di infezioni multiple altrimenti non diagnosticate. Esiste infine una sinergia pericolosa tra l'infezione sifilitica e altre infezioni, come quella da HIV, che porta sia ad aumentare la vulnerabilità all'infezione, sia a peggiorare il quadro clinico di entrambe [15, 16].

Esame obiettivo: che cosa deve ricercare il clinico?

In ogni paziente, ancor più se dall'anamnesi emergono fattori di rischio per IST, il ginecologo dovrebbe ispezionare con particolare cura e attenzione i genitali esterni, incluso il perineo e la regione perianale. Allertarsi per tutte le lesioni ulcerate, non dolenti. Ispezionare con

cura la vagina, con palpazione accorta delle quattro pareti vaginali. Con lo speculum e il colposcopio, non solo ispezionare con cura la cervice ma anche tutta l'estensione delle pareti vaginali, ruotando lentamente lo speculum.

La sfida clinica è diagnosticare una lesione primaria spesso non visibile o pregressa e una sifilide secondaria che si esprime in ambito dermatologico e non ginecologico. L'immagine seguente è utile a dimostrare un'ulteriore insidia diagnostica, quando il sifiloma simula la ragade anale a fondo sanioso (Fig.6).



Fig.6. Sifiloma perianale che simula una ragade (freccia).

Immagine per gentile concessione del Prof. Giovanni Miniello. MINIELLO G. Easy Colposcopy. Full Immersion. Edra Ed., 2019.

La diagnostica per la sifilide: una difficile interpretazione

La sifilide presenta due importanti finestre critiche per la diagnosi, la primaria e la secondaria, in cui sono presenti lesioni ricche di batteri vivi. Tuttavia, la rilevazione diretta di TP da essudati, seppur possibile con vari metodi (e.g. coltura in vitro, microscopia a campo oscuro, immunofluorescenza, PCR) è limitata da fattori critici riassunti nel Box 1. Inoltre, la soglia di sensibilità dei test è dipendente dal numero di batteri presenti nel campione ("carica batterica"). Seppure utile quindi la diagnostica diretta:

- È dipendente dalla disponibilità di campioni da lesioni sospette.
- Non è standardizzata e richiede operatori esperti.
- Deve essere sempre corredata da test sierologici.

I test sierologici sono essenziali perché permettono di aggirare l'invisibilità clinica, sia della fase intermedia tra gli stadi primario e secondario, sia della lunga

fase latente. I test sierologici disponibili si differenziano a seconda del tipo di anticorpi rilevati:

- Anticorpi specifici contro antigeni di TP. Si sviluppano nella maggior parte dei pazienti già nella fase primaria, ma poiché persistenti a vita in 3/4 dei pazienti potrebbero indicare una sifilide già trascorsa.
- Anticorpi reaginici. Sono anticorpi non specifici (principalmente anti-cardiolipina), ma indicativi di un'infezione in corso. Molto affidabili per diagnosticare la fase secondaria, possono dare risultati falsi positivi in seguito a infezioni e infiammazioni che rilascino gli stessi antigeni, come nel caso di infezione da HIV, malattie autoimmuni, vaccinazioni e durante la gravidanza [17]. La ripetizione dell'esame è stringente quando l'anamnesi è del tutto negativa dal punto di vista dei rapporti a rischio.

I test sierologici vanno sempre eseguiti, anche in presenza di una osservazione diretta di TP, e i due tipi di test sierologici devono essere sempre richiesti in combinazione, per minimizzare i falsi positivi e negativi derivanti dalla variabilità delle risposte immunologiche. Secondo gli algoritmi standard il test non treponemico va eseguito per primo, ma in alcuni casi il medico potrebbe decidere di invertire i test, per esempio in popolazioni con bassa prevalenza di sifilide [18].

Aspetti importanti per evitare falsi risultati:

- Si stima che il 30% dei pazienti con sifilide primaria sia sieronegativo, per cui è raccomandabile ripetere il test almeno due settimane dopo, per scongiurare il pericolo di aver mancato la diagnosi per un esame troppo precoce [19].
- Circa il 22% dei pazienti mostra un lento declino degli anticorpi non treponemici (ossia gli anticorpi reaginici non specifici) anche in assenza di cure, dando risultati falsi negativi specialmente in fase secondaria, quando l'infezione è già in corso da mesi, con persistenza sia delle lesioni sistemiche, sia dell'infettività [19].
- Lo stato di gravidanza potrebbe alterare i risultati dei test, dando più falsi po-

sitivi rispetto a una donna non gravida [11, 12, 20].

Le ragioni del ritardo diagnostico

Data la complessità e la variabilità delle manifestazioni della sifilide, la diagnosi presenta alcune criticità. Per il sifiloma primario parliamo di tre fattori principali:

- **Insidiosità.** Poiché il contatto avviene prevalentemente nel contesto di un rapporto sessuale, il sifiloma primario nella donna si presenta principalmente in tre porte nascoste: le tre mucose vaginale, anale e orale. In particolare, sono comuni sifilomi sulla vagina e sul collo dell'utero, sulle tonsille e nella gola, o nel retto.
- **Indolenza.** Il sifiloma primario è un'ulcera solitamente non dolorosa, per cui la paziente, spesso inconsapevole della lesione, non cerca il sostegno medico.
- **Transitorietà.** Per la natura dell'interazione tra sistema immunitario e il TP, il sifiloma primario è transiente e non lascia segni locali del suo passaggio. Il risultato è che la finestra di osservazione utile per una diagnosi precoce da parte del medico si riduce a sole 4-8 settimane.

Una volta avvenuto il contatto il TP si diffonde a livello sistemico nell'organismo, portando alla fase secondaria. I suoi sintomi principali sono varie tipologie di eruzioni cutanee contenenti batteri vivi e quindi altamente contagiose. I fattori di criticità per il medico sono:

- **Variabilità dei sintomi.** La sifilide secondaria, a seguito della diffusione sistemica del batterio, causa una sintomatologia estesa, di solito più apparente, ma anche più variegata e difficile da ricollegare alla sifilide, che è appunto per questo chiamata "grande imitatore". Solo le lesioni mucose e cutanee sono estremamente variegata con manifestazioni quali: condilomi latenti, lesioni maculopapulari sulle mani, le piante dei piedi ed il tronco.
- **Sistemicità delle lesioni.** Le lesioni sifilitiche secondarie spesso non sono in sedi di competenza ginecologica, ma vanno ugualmente pensate per il precoce invio della paziente al collega specialista infettivologo.

Le vulnerabilità dal punto di vista della donna

Perché la sifilide, nonostante la maggiore incidenza negli uomini (circa 9:1)^[1], ha un andamento più insidioso nella donna?

- Le porte d'entrata del germe sono nascoste: diagnosi più tardiva!
- Maggiori probabilità di diagnosi di sifilide secondaria e terziaria. Complicanze gravi inattese includono per esempio la cecità da neurite ottica, neurosifilide, danni cardiovascolari oltre alle complicanze ostetriche.

Maggiore è il ritardo diagnostico, più grave è il costo di dolore fisico ed emotivo che la donna si trova ad affrontare (Box 3).

Box 3: Sifilide e dolore fisico ed emotivo.

Il dolore psico-emotivo, sessuale e fisico/somatico, è poco indagato anche nella letteratura scientifica. Merita, quindi, ancora più attenzione nella pratica clinica ginecologica. Vengono qui indicati brevemente alcuni aspetti essenziali da approfondire.

Dolore psico-emotivo e sessuale personale

• Impatto sulle tre dimensioni della sessualità:

- **Identità sessuale**, con ferita psico-emotiva profonda nella percezione di femminilità che include la percezione di sé come "oggetto sporco" o "degradato", con contraccolpo sull'autostima, la fiducia in sé e la percezione di sé come donna meritevole d'amore.

- **Funzione sessuale**, con riduzione del desiderio, dell'eccitazione mentale e genitale, e della soddisfazione, e possibile aumento del dolore durante i rapporti sessuali, perché la funzione sessuale può essere colpita dalla malattia per sé, dall'infiammazione cronica che la sottende e dalle complesse implicazioni psicosessuali e relazionali dell'aver contratto una malattia a fortissimo stigma sociale.

- **Relazione sessuale**, con profonde implicazioni, spesso inconsce, perché la donna che ha contratto una MST viene percepita come un "corpo pubblico degradato", con una negazione del problema nella fase iniziale della relazione ("Amore, non importa, il passato è passato") e un crescendo poi

di aggressività con rischio di abuso fisico e sessuale, oltre che emozionale. La comunicazione dell'aver contratto la malattia, essenziale in caso di partner nuovo, e la comunicazione con i partner precedenti sulla necessità di curarla, può causare una profonda sofferenza psicologica.

- **Impatto psico-emotivo sulla maternità:** dolore e sensi di colpa per la trasmissione verticale ai propri figli. Il rischio di trasmissione madre-feto è minore prima del terzo mese e aumenta con il progredire della gestazione. Il fattore principale nel determinare la probabilità di trasmissione verticale è lo stadio della sifilide nella mamma: probabilità alta in caso di madre con sifilide primaria o secondaria, intermedia in caso di madre con infezione latente, bassa in caso di infezione tardiva^[1]. Le complicanze ostetriche della sifilide congenita includono l'aborto tardivo, il ritardo della crescita, il parto pretermine, e la morte in utero.

Anche questi aspetti sottolineano l'importanza della diagnosi precoce.

Dolore fisico che include, ma non è limitato a:

- **Dolori ossei**, da localizzazione ossea o nel periostio della gomma sifilitica (lesioni terziarie).
- Nella donna con sifilide terziaria
- Nei figli come primo sintomo tardivo di una sifilide congenita^[21]

• Dolori da neurosifilide:

- Dolori da coinvolgimento dei sistemi nervosi centrale e periferico da sifilide, fino alla paralisi.
- Dolori cutanei e ano-genitali da neurosifilide^[22]
- Lesioni ottiche, con esiti inattesi come cecità permanente da neurite ottica da sifilide, non correlato con altre MST^[23].

Terapia della sifilide: quando si è veramente guariti?

Il farmaco principale per la terapia di tutti gli stadi della sifilide è la penicillina, l'unico antibiotico verso cui il TP non abbia ancora sviluppato resistenza^[24]. Considerato il lungo tempo di moltiplicazione di TP (30-33 ore)^[7], i protocolli terapeutici per il trattamento della sifilide primaria e secondaria indicano l'utilizzo della penicillina G-benzatina (Benzathine Penicillin G (BPG)) intra-

muscolare, poiché il farmaco mantiene la concentrazione minima inibitoria nel sangue del paziente per almeno 10 giorni. La BPG è inoltre l'unico antibiotico disponibile a basso costo in grado di attraversare la placenta, prevenendo la trasmissione verticale di TP. Purtroppo, nonostante la fondamentale importanza della penicillina nella lotta mondiale alla sifilide, il farmaco è stato ripetutamente irreperibile in tempi recenti. Tra il 2014 ed il 2016 l'OMS ha dichiarato l'indisponibilità della BPG nel 41% dei Paesi le cui informazioni erano disponibili. Tra il 2017 e il 2019 la Penicillina G procaina, un'altra forma di penicillina utilizzata nel trattamento della sifilide primaria e secondaria, non è stata disponibile a causa delle ri-prioritizzazioni produttive di Pfizer, l'unica azienda produttrice negli Stati Uniti [25], problema che si sta ripresentando data l'emergenza COVID-19.

Box 4. Follow-up sifilide: i punti critici

(Estratto dalla pagina dedicata dell'Istituto Superiore di Sanità [1]).

- La terapia antibiotica di elezione per il trattamento della sifilide è l'uso della penicillina per via parenterale.
- La preparazione, il dosaggio e la durata del trattamento dipendono dallo stadio della malattia e dalle sue manifestazioni cliniche.
- Nelle donne in gravidanza affette da sifilide la penicillina è altamente efficace nel prevenire la trasmissione dell'infezione al feto.
- La persona infetta deve astenersi da qualunque attività sessuale fino alla completa guarigione delle lesioni, oltre a seguire rigorosamente il trattamento antibiotico per il tempo necessario.
- È necessario effettuare test diagnostici e trattamento anche sui partner sessuali del/della paziente.
- Importante: una pregressa infezione non conferisce un'immunità permanente a un soggetto che sia stato adeguatamente trattato e guarito, il quale pertanto può nuovamente infettarsi in caso di una nuova esposizione.

Avere la prova della guarigione dalla sifilide non è scontato; l'unico strumento a disposizione del ginecologo è l'interpretazione della riduzione dei titoli anticorpali dei test non treponemici. I test

treponemici in questa fase non sono più informativi, poiché gli anticorpi specifici anti TP permangono a vita nella maggior parte dei pazienti. Le linee guida considerano la paziente guarita quando il titolo anticorpale diminuisce di quattro volte entro 6-12 mesi per la primaria e 12-24 mesi per la secondaria. Nonostante la quasi certezza della guarigione, una percentuale minima di pazienti continuerà ad avere titoli anticorpali sopra soglia, gettando la paziente nello sconforto dell'incertezza. Il medico ha quindi il prezioso ruolo di supporto e guida della paziente, anche quando i risultati non sono chiari.

CONCLUSIONI

A livello mondiale, la sifilide è la terza malattia batterica per diffusione, dopo clamidia e gonorrea. Merita quindi rinnovata attenzione diagnostica da parte dei medici e dei ginecologi/ostetrici in particolare. A torto ritenuta debellata, grazie all'efficacia terapeutica della penicillina, antibiotico verso cui il TP non ha ancora sviluppato resistenze, presenta un ritorno aggressivo. Ne facilitano la diffusione, ancora sottovalutata, fattori sociali, tra cui la crescente promiscuità sessuale, la maggiore mobilità delle persone, l'immigrazione da Paesi a rischio, e fattori che aumentano le difficoltà diagnostiche a intercettarla tempestivamente, tra cui la possibilità che la forma primaria sia "decapitata" a causa di terapie antibiotiche, contemporanee alla prima fase di infezione, prescritte per concomitanti MST o per altre infezioni. La donna ha una maggiore probabilità di sviluppare sifilomi primari in sedi "nascoste", poco visibili (cervice/vagina, mucosa rettale/anale, bocca/tonsille), che ne facilitano il passaggio sottosoglia clinica alla fase secondaria, con aumento dell'insidiosità, dei rischi di salute personali e di trasmissione, al/ai partner, e verticale, al feto. La variabile disponibilità della penicillina aumenta poi il rischio di terapie ritardate, insufficienti per dosi e/o durata e/o inefficaci.

Sono urgenti un maggiore impegno sul fronte dell'educazione sessuale e sanitaria, per aumentare la consapevolezza della popolazione sui crescenti rischi di IST, e per migliorare la capacità di auto-protezione efficace anche con uso co-

stante e consistente del profilattico; e sul fronte clinico, per diagnosi più tempestive e terapie più efficaci, con una speciale sollecitudine sia a intercettare la malattia prima che si realizzi la gravis-

sima trasmissione verticale sia a cogliere le molte conseguenze di dolore, fisico e psico-emotivo, che aggravano il lungo decorso della sifilide, infezione sottovolutata, dai molti volti inquietanti.

Conflitti di interesse - Le autrici non hanno nessun conflitto di interesse da dichiarare per il presente articolo.

Finanziamenti - Il lavoro è stato interamente finanziato dalla Fondazione Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus.

Contributo degli autori - AG ha ideato l'articolo e strutturato gli aspetti clinici fondamentali. AG e EB hanno collaborato strettamente nella stesura dell'articolo, nell'approfondimento e discussione delle fonti bibliografiche, e nella selezione delle informazioni più rilevanti per la pratica clinica della ginecologa.

Ringraziamenti - Le autrici ringraziano il Professor Giovanni Miniello per la cortese concessione dell'eccellente iconografia illustrata nell'articolo.

BIBLIOGRAFIA (segnalate con ** le voci consigliate)

1. ** Istituto Superiore di Sanità. Sifilide. <https://www.epicentro.iss.it/sifilide/>. Consultato il 16 Gen. 2021
2. Korenromp E.L., Rowley J., Alonso M., et al. Global burden of maternal and congenital syphilis and associated adverse birth outcomes—Estimates for 2016 and progress since 2012. *PLoS One*. 2019. 14(2). DOI:10.1371/journal.pone.0211720
3. Lawn J.E., Blencowe H., Waiswa P., et al. Stillbirths: Rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet*. 2016. 387. p.587-603. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00837-5
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis and congenital syphilis in Europe - A review of epidemiological trends (2007–2018) and options for response. 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/syphilis-and-congenital-syphilis-europe-review-epidemiological-trends-2007-2018>
5. Sifilide epidemiologia in Italia. <https://www.epicentro.iss.it/sifilide/epidemiologia-italia>. Consultato il 17 Gen. 2021
6. Radolf J.D., Kumar S. The treponema pallidum outer membrane. In: *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2019. 415. p. 1-38. DOI:10.1007/82_2017_44
7. ** Peeling R.W., Mabey D., Kamb M.L., et al. Syphilis. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2017. 3(17073). p.1–21. DOI:10.1038/nrdp.2017.73
8. Wolgemuth C.W. Flagellar motility of the pathogenic spirochetes. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2015. 46. p.104–112. DOI:10.1016/j.semcdb.2015.10.015
9. Antonelli G., Celementi M., Pozzi G., Rossolini G.M. *Principi di Microbiologia Medica*. 3rd ed. CEA. 2017
10. Magnuson H.J., Eagle H., Fleischman R. The minimal infectious inoculum of *Spirochaeta pallida* (Nichols strain) and a consideration of its rate of multiplication in vivo. *Am. J. Syph. Gonorrhoea Vener. Dis.* 1948. 1. p.1-18
11. CDC. Syphilis - 2015 STD Treatment Guidelines. *US Dep Heal Hum. Serv.* p. 1–19
12. ** Rowley J., Hoorn S. Vander, Korenromp E., et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: Global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull. World Health. Organ.* 2019. 97(8). p. 548-562. DOI:10.2471/BLT.18.228486
13. Korenromp E.L., Zhang W., Zhang X., et al. The Spectrum-STI Groups model: syphilis prevalence trends across high-risk and lower-risk populations in Yunnan, China. *Sci Rep.* 2020. 10. DOI:10.1038/s41598-020-62208-3
14. Epicentro ISS. *Gonorrhea (o blenorragia)*. <https://www.epicentro.iss.it/gonorrhea/>. Consultato il 27 Gen. 2021
15. Quinn T.C., Classer D., Cannon R.O., et al. Human Immunodeficiency Virus Infection among Patients Attending Clinics for Sexually Transmitted Diseases. *N. Engl. J. Med.* 318(4). p.197–203. DOI:10.1056/nejm198801283180401
16. Tobian A.A.R., Quinn T.C. Herpes simplex virus type 2 and syphilis infections with HIV: An evolving synergy in transmission and prevention. *Curr. Opin. HIV AIDS.* 2019. 4(4). p.294–299. DOI: 10.1097/COH.0b013e32832c1881
17. Nandwani R., Evans D.T.P. Are You Sure It's Syphilis? A Review of False Positive Serology. *Int. J. STD AIDS.* 1995 6(4). p.241–248. DOI:10.1177/095646249500600404
18. *Laboratory Diagnostic Testing for Treponema pallidum*. APHL. 2009
19. Ghanem K.G., Ram S., Rice P.A. The Modern Epidemic of Syphilis. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382(9). p.845-854. DOI:10.1056/NEJMra1901593
20. Adhikari E.H. Syphilis in Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2020. 135(5). p.1121–1135. DOI:10.1097/AOG.0000000000003788
21. Rauh G., Stiefenhofer B., Dorfner H., et al. Bone pain in an adult as initial symptom of late congenital syphilis. *Dtsch. Medizinische Wochenschrift* 1990. 115(14). p.534–538. DOI:10.1055/s-2008-1065043
22. Hanlon C.L., Galoosian A., Ali S., Edson R.S. Painful rash with hoarseness: An atypical presentation of syphilis. *BMJ Case Rep.* 2018. 11(1). DOI:10.1136/bcr-2018-226892
23. Gu X., Gao Y., Yan Y., et al. The importance of proper and prompt treatment of ocular syphilis: a lesson from permanent vision loss in 52 eyes. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 2020. 34(7). p.1569–1578. DOI:10.1111/jdv.16347
24. Stamm L. V. Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010. 54(2). p.583–589. DOI:10.1128/AAC.01095-09
25. CDC. Procaine Penicillin G Shortage. <https://www.cdc.gov/std/treatment/drugnotices/procaine-peng.htm>. Consultato il 25 Nov. 2020

Referenze iconografiche:

- ** Miniello G. (2019) *Easy Colposcopy. Full Immersion*. Edra Ed.

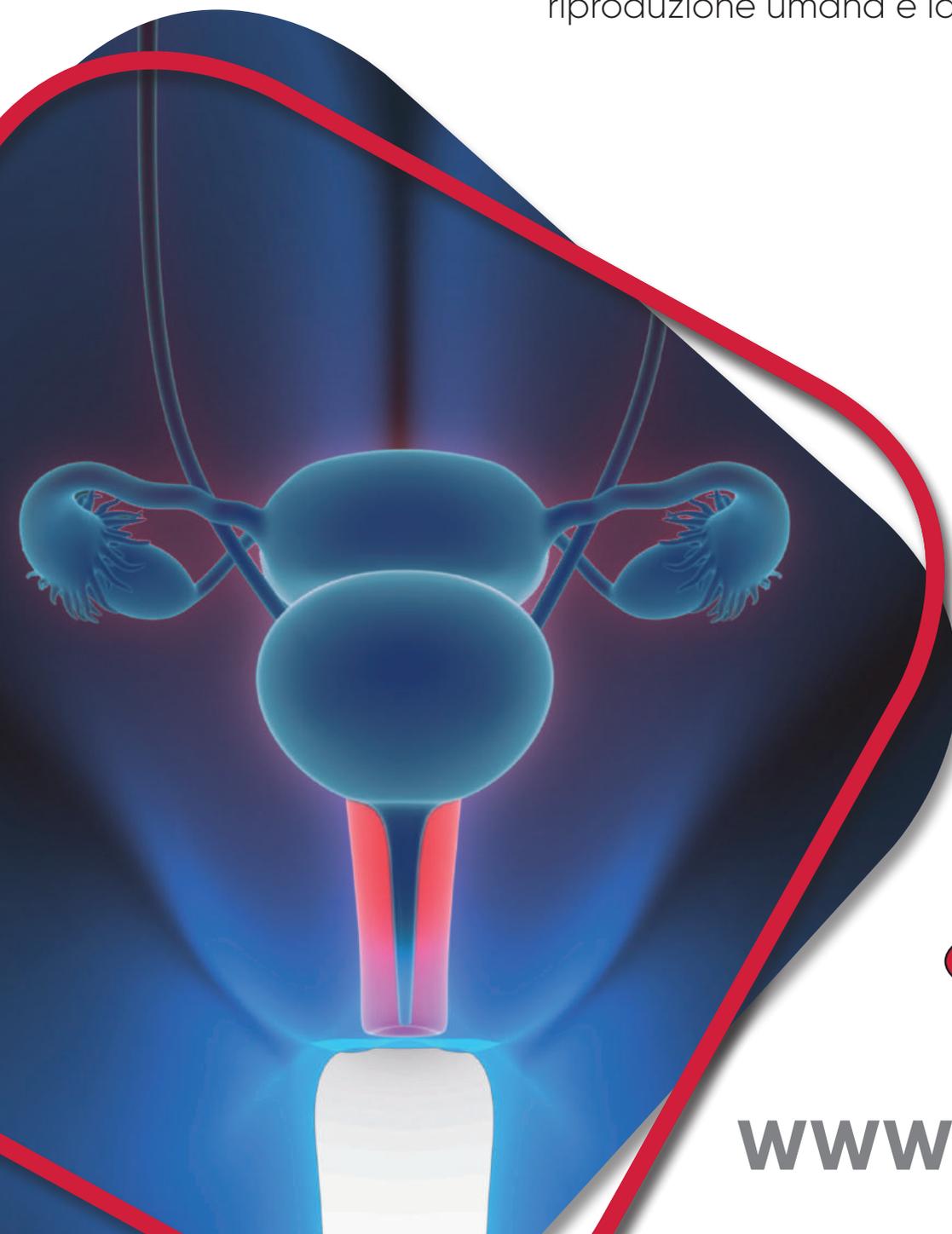
Numero 2021, 1
p - ISSN: 1724-6776
e - ISSN: 1824-0283

una pubblicazione



LA RIVISTA ITALIANA DI OSTETRICIA E GINECOLOGIA

trimestrale di informazione scientifica sulla
riproduzione umana e la medicina di genere



AHEAD OF PRINT

WWW.LRIOG.IT

Rivista trimestrale - Registrata presso il Tribunale di Bologna registrazione nr. 7378 del 12 Novembre 2003

Direttore/Editor-in-Chief

Tito Silvio Patrelli – (Vicenza) GHC Group, Eugin Vicenza

Segreteria di redazione/Editorial Office

Davide Coldebella – Pier Francesco Pavani – Filippo Zemin
segreteria@lriog.it

Direttore Responsabile/Managing Editor

Pier Giuseppe Pavani

Editore/Publisher

Medical Network Liaison S.r.l.
Piazzale Leonardo da Vinci, 1, 40026 Imola (BO)
www.mnlpublmed.com

Abbonamenti/Subscriptions

Info: segreteria@lriog.it

Copyright © Medical Network Liaison srl

Stampa/Printing

Tipo-Litografia M.G. di Scagliarini Stefano & C. Sas

Autorizzazione del Tribunale di Bologna
n. 7378 del 12/12/2003

PATROCINATA DA



Comitato Scientifico/Editorial Advisory Board

Antonella Agnello - Poliambulatorio Euganea Medica, Padova
Roberto Angioli - Policlinico Universitario Campus Biomedico, Roma
Alberto Bacchi Modena - Università di Parma
Pierluigi Benedetti Panici - Università La Sapienza, Roma
Chiara Benedetto - Università di Torino
Roberto Berretta - Università di Parma
Angelo Cagnacci - Università di Genova
Massimo Candiani - Università Vita - Salute San Raffaele, Milano
Donatella Caserta - Università La Sapienza, Roma
Pasquale Catapano - A.O. di Padova
Pier Luigi Cherchi - Università di Sassari
Antonio Chiantera - Casa di Cura Villa dei Fiori, Napoli
Vito Chiantera - Università di Palermo
Andrea Ciavattini - Università Politecnica delle Marche
Ettore Cicinelli - Università di Bari
Luigi Cobellis - Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli
Claudio Crescini - Ospedale Treviglio-Caravaggio, Bergamo
Donato D'Antona - Università di Padova
Maria Beatrice Dal Canto - Istituti Clinici Zucchi, Monza
Jacopo Dal Maso - Studio privato, Vicenza
Pierandrea De Iaco - Università di Bologna
Vincenzo De Leo - Università di Siena
Giuseppe De Placido - Università Federico II, Napoli
Salvatore Dessole - Università di Sassari
Costantino Di Carlo - Università di Catanzaro
Giancarlo Di Renzo - Università di Perugia
Lorenza Driul - Università di Udine
Fabio Facchinetti - Università di Modena e Reggio Emilia
Giovanni Fattorini - Associazione Ginecologi Territoriali, Bologna
Stefania Fiengo - ARNAS Civico, Palermo
Marco Filicori - Centro PMA GynePro, Bologna
Maurizio Filippini - ISS San Marino
Massimo Franchi - Università di Verona
Marco Gambacciani - Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana A, Pisa
Alessandro Genazzani - Università di Modena e Reggio Emilia
Andrea Riccardo Genazzani - Università di Pisa
Fabio Ghezzi - Università dell'Insubria, Varese
Pierluigi Giampaolino - Università Federico II, Napoli
Luca Gianaroli - Società Italiana Studi di Medicina della Riproduzione, Bologna
Claudio Giorlandino - Gruppo Sanitario Altamedica, Roma
Salvatore Gizzo - Policlinico Abano Terme, Padova
Giampietro Gubbini - Casa di Cura Toniolo, Bologna
Valerio Maria Jasonni - Università di Modena e Reggio Emilia
Carlo Antonio Liverani - Istituto Clinico Humanitas San Pio X, Milano
Carmine Malzoni - Casa di Cura Malzoni, Avellino
Mario Malzoni - Casa di Cura Malzoni, Avellino
Annamaria Marconi - Università di Milano-Statale
Giulio Mascaretti - Università dell'Aquila
Marco Massobrio - Università di Torino
Daniele Mautone - IRCSS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar
Ivan Mazzon - Centro Arbor Vitae, Roma
Gian Benedetto Melis - Università di Cagliari
Mario Romano Mignini Renzini - Istituti Clinici Zucchi, Monza
Luigi Nappi - Università di Foggia
Marco Palumbo - Università di Catania
Francesca Panerari - Woman Clinic, Vicenza
Greco Pantaleo - Università di Ferrara
Anna Maria Paoletti - Università di Cagliari
Fabio Parazzini - Università di Milano-Statale
Sergio Pecorelli - Università di Brescia
Emilio Piccione - Università Tor Vergata, Roma
Gianluigi Pilu - Università di Bologna
Giuseppe Ricci - Università di Trieste
Giovanni Roviglione - IRCSS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar
Enrico Sartori - Università di Brescia
Giovanni Scambia - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Paolo Scollo - Università di Catania
Roberto Senatori - Federazione Ageo, Roma
Renato Seracchioli - Università di Bologna
Tommaso Simoncini - Università di Pisa
Arsenio Spinillo - Università di Pavia
Daniela Surico - Università del Piemonte Orientale, Novara
Nicola Surico - Università del Piemonte Orientale, Novara
Onofrio Triolo - Università di Messina
Riccarda Triolo - Federazione AGEO, Pistoia
Pier Luigi Venturini - Università di Genova
Patrizia Vergani - Università di Milano-Bicocca
Claudio Zanardi - Federazione AGEO, Bologna



SOMMARIO

EDITORIALE

Saluti dal direttore 4
Tito Silvio Patrelli

ARTICOLI ORIGINALI

Androgeni e sindrome genitourinaria della menopausa 7
Perché, quando e per chi sono indicati
Alessandra Graziottin

Condilomatosi vulvare 21
Roberto Senatori

La malattia di Paget extramammario della vulva (EMPDv), questa sconosciuta 29
Francesco Sopracordevole, Nicolò Clemente, Anna del Fabro

Dolore vulvare e diagnosi di comorbidità - I fattori critici emersi dallo studio Vu-NET su 1183 casi - parte 1 37
Alessandra Graziottin, Dania Gambini, Filippo Murina e i ricercatori del Gruppo Vu-Net

Il clitoride: organo bersaglio di molte patologie vulvari 45
Pietro Lippa, Federica Frascani

Cisti della ghiandola del Bartolini 53
Franco Anglana, Michela Angelucci

Lichen sclerosus 59
Paolo Inghirami, Roberto Senatori

COVID: lesioni cutanee e mucose, con focus sulla regione vulvare e perineale 67
Gabriella Fabbrocini, Luigi Gallo

Genital filler: le 5W- What, Who, Where, When, Why? 71
Elena Fasola

Herpes vulvari: inquadramento clinico e terapia 79
Stefano Astorino

Sifilide: perché è una malattia più insidiosa nelle donne 89
Alessandra Graziottin, Elena Boero

Vulviti da *Staphylococcus aureus*: un'infezione insidiosa che sottolinea l'importanza di una appropriata igiene intima 99
Alessandra Graziottin, Elena Boero

REVIEW CRITICA

Laser rigenerativo vulvo – vaginale: quando, come e perché 107
Filippo Murina

REPORT

Patologia infettiva area vulvare e perivulvare di natura batterica 113
Paola Salzano