

SIFILIDE: PASSATO E PRESENTE



Maurizio Coppini
Clinica Dermatologica
Università di Modena e Reggio Emilia

LA STORIA.....

«Il fuoco dell'amore che riscalda le acque»

Con questo celebre sonetto, secondo alcuni esperti, Shakespeare avrebbe voluto riferirsi con una metafora ad una malattia venerea che rende doloroso urinare: la sifilide nella fattispecie che, sempre secondo gli esperti, avrebbe afflitto il poeta negli ultimi anni della sua vita. Questo per dire che la sifilide non è esattamente una nuova malattia e anzi se ne parla dal XVI secolo, (retaggio dei primi viaggi degli spagnoli dalle americhe?).

Ma il fatto che sia una malattia così datata non la rende automaticamente una malattia del passato, anzi...

Di Napoli o di Francia, ma sempre degli altri

- Alla fine del '400 fa la sua comparsa in Occidente una malattia, la cui gravità era molto superiore a quella odierna: la sifilide.
- La colpa fu ascritta ai soldati mercenari di Carlo VIII di Francia, tra i quali v'erano alcuni reduci delle imprese di Cristoforo Colombo, che forse avevano contratto la malattia presso le amerindie.
- Il popolo la chiamò subito "mal francioso", ma anche "mal de Naples", essendosi i primi casi verificati a Napoli nel 1494 durante l'occupazione francese. E' del 1495 la prima descrizione medica in Italia della malattia da parte di Cumano e Benedetto (medici al seguito delle truppe alla battaglia di Fornovo).
- La questione della reale origine della sifilide non è stata ancora completamente risolta anche se gli studiosi sembrano ormai avere le idee piuttosto chiare.

Le cose potrebbero essere andate in due modi...

➤ *TEORIA COLOMBIANA O AMERICANA:*

La sifilide esisteva allo stato endemico nel Nuovo Mondo e sarebbe stata importata dai marinai di Colombo reduci dalla prima spedizione, oltre che dalle indiane trasportate poi come «merce rara» nel Vecchio Continente. Questa teoria sarebbe suffragata da studi biochimici e di biologia molecolare su reperti ossei provenienti dal bacino del Mediterraneo che mostrerebbero segni della malattia solo dopo il XV secolo.

➤ *TEORIA UNICISTICA O PRECOLOMBIANA:*

Esisteva in origine (millenni prima di Cristo) un'unica treponematosi, successivamente differenziatasi in diverse altre a causa di condizionamenti geografici, sociali e climatici.

- Pian o Framboesia (regioni caldo-umide);
- Pinta (America del Sud);
- Be'jel (Medio Oriente, zone desertiche);
- Sifilide endemica (Africa, climi secchi e caldi);
- Sifilide venerea (contagio sessuale).

Attenti ad Apollo!

- Al tempo di Colombo la sifilide non si chiamava così. Questo nome le verrà dato oltre trent'anni dopo (esattamente nel 1530) dal medico-filosofo-poeta veronese Gerolamo Fracastoro (1478-1553), collega e amico di Copernico, che nei suoi tre libri 'Syphilis sive de morbo gallico' descrive gli aspetti clinici di una malattia a suo avviso "portata da empie guerre dei Galli". Per essa conia il termine di sifilide prendendo come spunto il mito del pastorello Sifilo, che per aver offeso Apollo fu da questi punito con quella terribile malattia che ricopriva tutto il corpo di ulcere.



Dipinto di Christoph Schwarz (1588-1595): omaggio allegorico a Fracastoro che, col suo poema in mano, mette in guardia il cacciatore Ilceus ed il pastore Syphilus dal morbo venereo.

*Girolamo Fracastoro, Syphilis,
Morbus Gallicus e il "Mal Francese",
361*

**Immediatamente un'infezione
ignota sorse sulle terre blasfeme.
Per primo Syphilus [...]
Mostra ulcere immonde su tutto il
corpo.
Per primo soffre notti insonni e
membra torturate,
E da lui per primo il morbo prese
il nome;
E i contadini da lui chiamarono il
morbo Sifilide.
E la maligna pestilenza presto si
sparse tra il volgo per tutte le
città;
Né nella sua violenza aveva
risparmiato il Re stesso.**



LUES

s. f. III decl.

☐ 1 epidemia, pestilenza, malattia epidemica, contagio

☐ 2 calamità, flagello, peste

☐ 3 corruzione dei costumi

Il termine Lue deriva dal latino Lues Venereum ed era originariamente applicato ad ogni malattia venerea (la lue si associava ed è spesso ancora associata alla gonorrea).

□ Fra le vittime illustri del morbo, anche a dimostrazione che la malattia non prediligeva solo gli strati sociali più bassi. Beethoven, Schumann, Schubert, Paganini, Donizetti, Nietzsche, Oscar Wilde.



EPIDEMIOLOGIA

- *La Sifilide è una **malattia infettiva**, contagiosa, trasmessa mediante le ulcere che si formano nelle zone genitali, rettali e sulla bocca a seguito di contatto sessuale;*
- *Più raramente è trasmessa per via transplacentare (dalla madre al feto: **SIFILIDE CONGENITA o NEONATALE**) e per contagio non venereo.*

- Fascia d'età più colpita: 25–29 anni in entrambi i sessi
- Rapporto maschi: femmine 6:1 nel 2010: aumento dell'infezione nei maschi omosessuali
- 12 milioni i nuovi casi nel mondo (dati OMS)
- Infezione molto diffusa in Africa, Asia ed America latina: nelle donne gravide non trattate la sifilide primaria è responsabile del 25% delle morti in utero e del 14% delle morti neonatali

Gravidanza e sifilide congenita

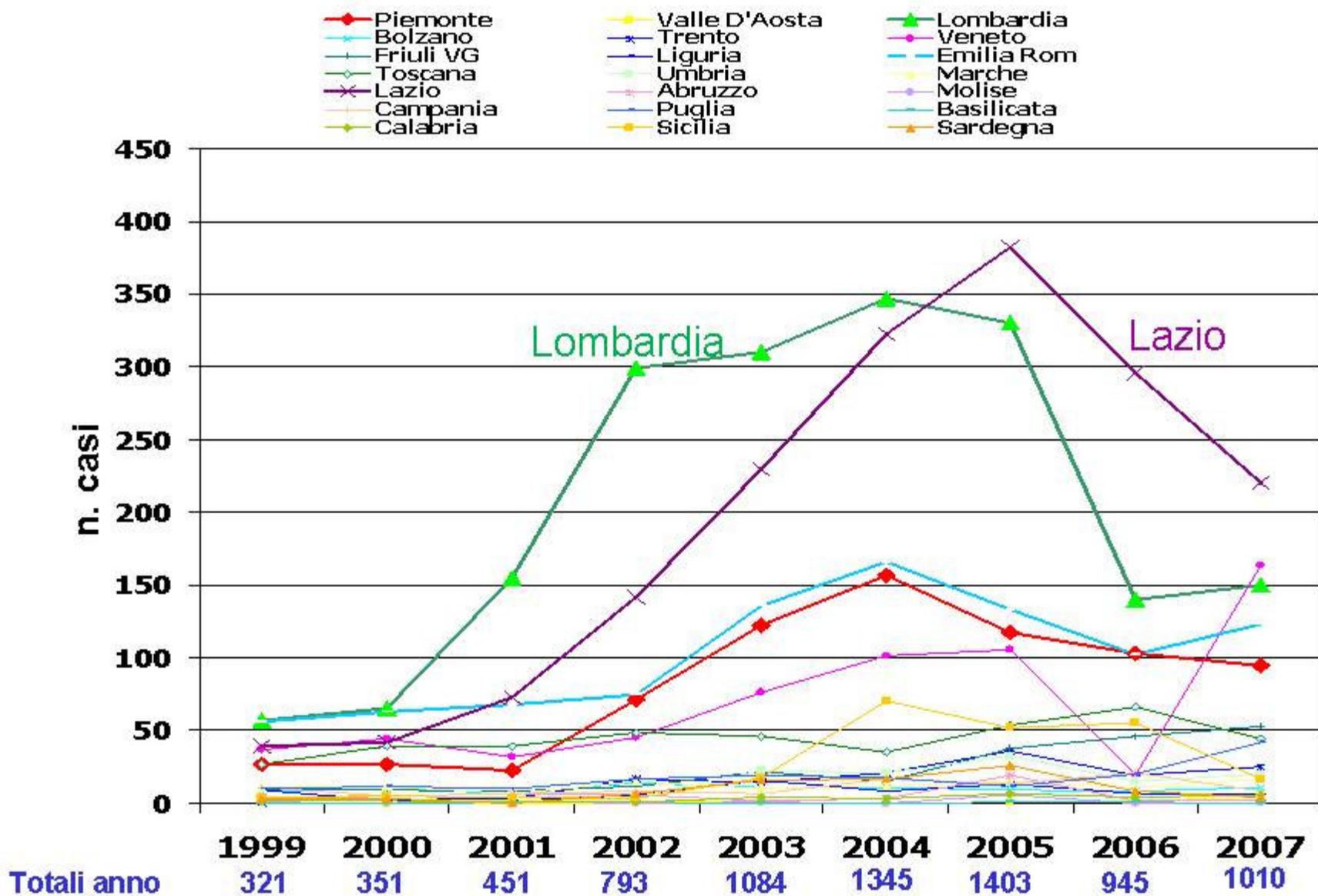
Si parla di sifilide congenita nel caso di trasmissione della malattia durante la gravidanza al feto attraverso la placenta tramite il contatto con lesioni infette durante il passaggio nel canale del parto, oppure con lesioni del capezzolo durante l'allattamento. L'infezione transplacentare del feto può avvenire in qualunque fase dell'infezione materna e ad ogni stadio della gravidanza.

L'infezione fetale è la regola in assenza di terapia nel caso di madre affetta da lue primaria e/o secondaria.

ANDAMENTO NEI SECOLI

- *Ritorno in Europa dall'America dei marinai di Cristoforo Colombo*
- *1494 : Campagna del re di Francia Carlo VIII in Italia*
- *Seconda metà del '900: l'incidenza aumenta*
- *Prima Guerra mondiale: aumento*
- *Seconda Guerra Mondiale: riduzione*

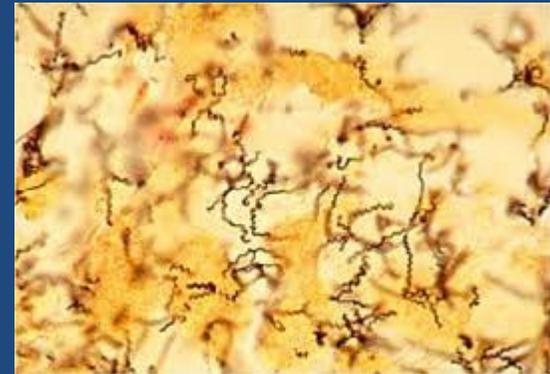
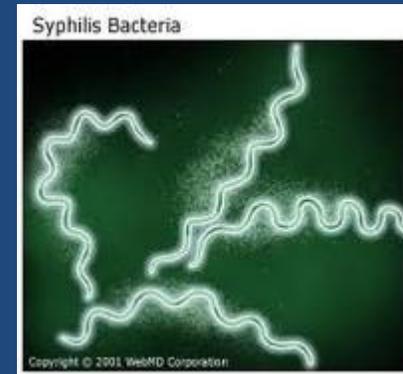
Notifiche di sifilide per anno e regione. (ISTAT, Italia. 1999-2007)



Eziologia

Agente eziologico: TREPONEMA PALLIDUM

- *Descritto per la prima volta da Schaudinn e Hoffmann (Berlino, 1905)*
- *Batterio elicoidale, classe Spirochetacee*
- *Mal colorabile col metodo Giemsa*
- *Ricercabile con microscopio in campo oscuro*



SIFILIDE: CLASSIFICAZIONE

<i>Acquisita</i>		<i>Congenita</i>	
<i>Precoce</i>	<i>Primaria</i>	<i>Precoce</i>	<i>Primi 2 anni di vita</i>
	<i>Secondaria</i>		
	<i>Latente precoce *</i>		
<i>Tardiva</i>	<i>Latente tardiva **</i>	<i>Tardiva</i>	<i>Dopo i 2 anni di vita</i>
	<i>Terziaria</i>		
	<i>Cardiovascolare</i>		
	<i>Neurosifilide</i>		

** CDC Atlanta: contagio da meno di un anno; WHO: contagio da meno di due anni*

*** CDC Atlanta: contagio da un anno o più; WHO: contagio da due anni o più*

Sifilide : clinica

Sifilide precoce primaria:

- *Incubazione: 3-4 settimane*
- *La lesione patognomonica è il **SIFILOMA**.*
- ❖ *esordisce come papula o nodulo, di solito fugace, che si erode e si ulcera;*
- ❖ *fondo ben deterso;*
- ❖ *bordi duri;*
- ❖ *in genere non dolente;*
- ❖ *rappresenta il punto di ingresso del Treponema*

SIFILIDE PRIMARIA

Localizzazioni del sifiloma:

- ❖ *Nell'uomo: solco balano-prepuziale, glande, asta, meato uretrale;*
 - ❖ *Nella donna: vulva, vagina, cervice, meato uretrale;*
 - ❖ *In entrambi i sessi: regione perianale, canale anale, cavo orale (labbra, lingua, faringe), altre localizzazioni extra-genitali (rare);*
- *Presenza di LINFOADENOPATIA SATELLITE (linfonodi duri, mobili, in genere indolenti);*
 - *Rara la sintomatologia generale*

SIFILIDE PRIMARIA: SIFILOMI



SIFILIDE PRIMARIA: SIFILOMI



SIFILIDE PRIMARIA: SIFILOMI



SIFILIDE PRIMARIA: SIFILOMI



SIFILIDE SECONDARIA

- *Esordio dopo 3–6 settimane dal sifiloma;*
- *Lesione patognomonica è il SIFILODERMA;*
- *Le lesioni cliniche sono in genere asintomatiche;*
- *Persiste micropolilinfadenopatia indolente*

SIFILIDE SECONDARIA

SIFILODERMA ERITEMATOSO:

- *Macule eritematose monomorfe color rosa pesca*
- *Sedi: tronco, fronte, superfici palmo-plantari*
- *Varietà cliniche: roseoliforme, morbilliforme, scarlattiniforme.....*

SIFILODERMA PAPULOSO:

- *Papule polimorfe di colore rosso bruno o traslucido*
- *Sedi: tronco, fronte superfici palmo-plantari*
- *Orletto di Bielt: soffice collaretto biancastro attorno alle papule (segno di invecchiamento della lesione)*

SIFILIDE SECONDARIA: SIFILODERMA



SIFILIDE SECONDARIA: SIFILODERMA



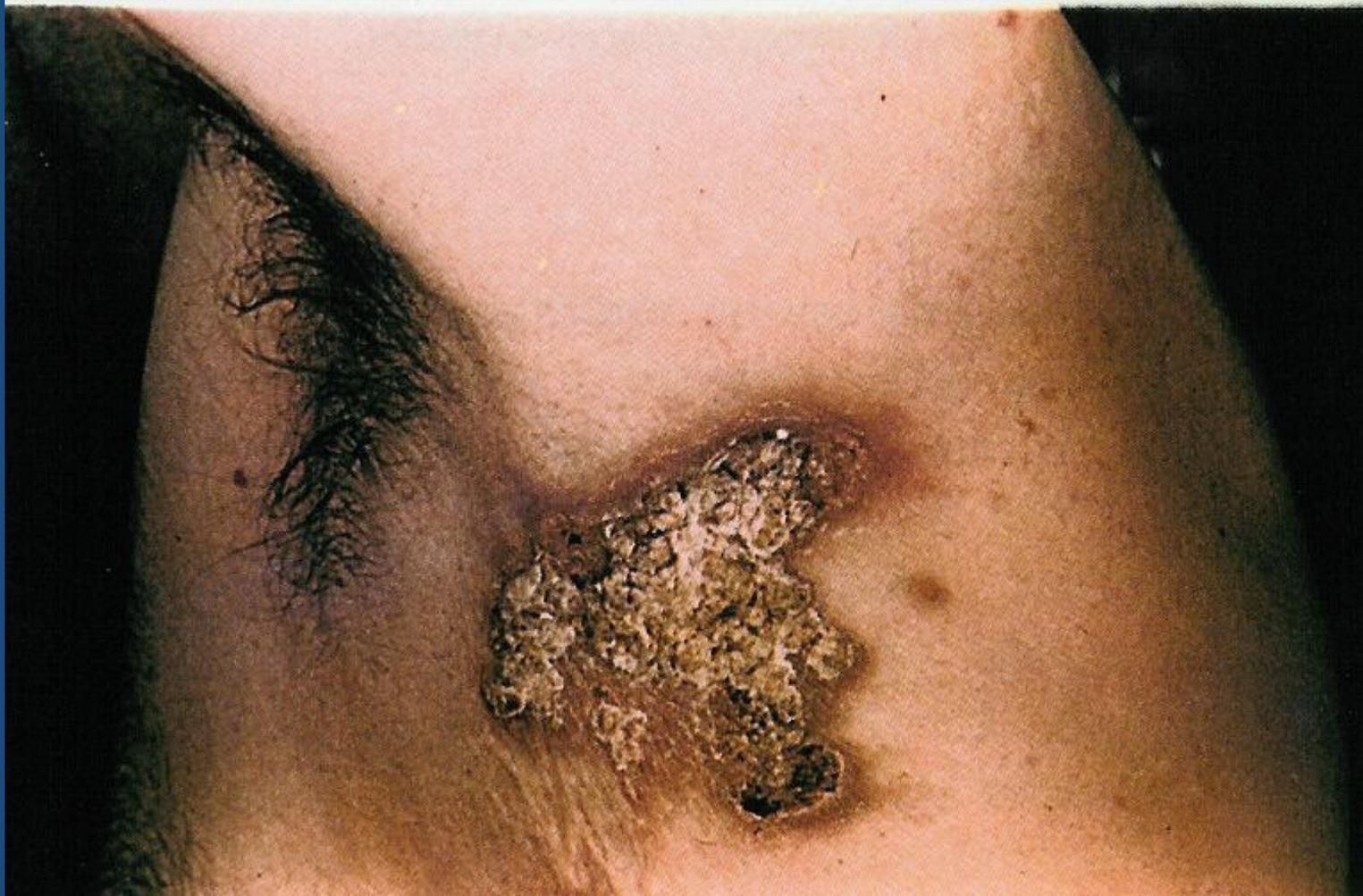
SIFILIDE SECONDARIA: SIFILODERMA



SIFILIDE TERZIARIA: CLINICA

- ✓ *Tipica del periodo terziario è la reazione GRANULOMATOSA (reazione immunitaria di IV° tipo);*
- ✓ *Lesioni caratteristiche sono le GOMME LUETICHE:*
 - ❖ *Noduli sottocutanei che aumentano di volume e vanno incontro a necrosi colliquativa e ad ulcerazione;*
 - ❖ *Indolenti, non associate a linfadenopatia, prive di microrganismi.*
- ✓ *Altre lesioni possibili sono i NODULI (SIFILODERMA NODULARE O TUBEROSO)*

SIFILIDE TERZIARIA: NODULI



SIFILIDE TERZIARIA: NODULI



SIFILIDE TERZIARIA: GOMME



SIFILIDE TERZIARIA: GOMME



SIFILIDE TERZIARIA

Altre manifestazioni d'organo tipiche del periodo terziario:

- ✓ *Manifestazioni cardiovascolari (aortite, angina, insufficienza aortica, stenosi aortica, aneurisma aortico);*
- ✓ *Manifestazioni neurologiche (neurosifilide);*
- ✓ *Manifestazioni del cavo orale;*
- ✓ *Gomme ossee, epatiche, articolari.*

SIFILIDE: DIAGNOSI

Esame microscopico diretto: il *Treponema Pallidum* può essere identificato nei fluidi tissutali per la sua tipica forma ad elica e per la sua mobilità. Il gemizio della lesione luetica viene adagiato sulla superficie di un vetrino e subito osservato col microscopio paraboloidale in campo oscuro.

SIFILIDE: DIAGNOSI

SIEROLOGIA: valutazione qualitativa e quantitativa del movimento anticorpale.

✓ Test non treponemici: positivi nelle fasi più precoci ma **ASPECIFICI**

1. VDRL (reazione di microflocculazione): l'antigene è una miscela di cardiolipina, lecitina e colesterolo. Positivo a 30-40 gg dal contagio;
2. RPR (reazione di macroflocculazione): l'antigene è costituito dalla sola cardiolipina. Positivo a 30-40 gg dal contagio;

✓ Test treponemici:

1. TPHA: test di agglutinazione ematica. Antigene costituito da emazie di montone rivestite di antigeni treponemici. Positivo a 40-60 gg dal contagio;
2. FTA-ABS: test di immunofluorescenza indiretta. Antigene: sospensione di treponemi uccisi del ceppo di Nichols. Positivo a 20-30 gg dal contagio;
3. Western Blot: test in immunoblotting per la ricerca di anticorpi specifici (IgG e IgM) diretti verso singoli polipeptidi antigenici del *T. pallidum*.

SIFILIDE: TERAPIA

NEL PASSATO:

□ *Seconda metà del XV° sec.: introduzione di unguenti e pomate a base di SALI DI MERCURIO caratterizzati da effetti collaterali neurotossici.*

□ *Seconda metà del XVI sec.: terapia con il GUAIACO, legno resinoso delle Antille che veniva pestato, tritato, decotto e somministrato al paziente. Se ne fa menzione per la prima volta in un opuscolo pubblicato nel 1518 da Leonhard Schmaus di Salisburgo.*



6.

HYACVM, ET LVES VENEREA.
Grauata morbo ab hocce membra mollia — Leuabit ista sorpta coctio arboris.

Incisione del XVI° secolo di Philipp Galle tratta da un dipinto di Jan Van Der Straet. A destra è illustrata la preparazione del guaiaco; a sinistra il paziente sta bevendo la medicina.

SIFILIDE: TERAPIA

- ✓ *1909: l'immunologo Paul Ehrlich mise a punto il primo chemioterapico efficace contro la sifilide: il composto 606 o Salvarsan Arsfenammina (composto arsenicale) per il quale ottenne nel 1908 il premio nobel per la medicina e la fisiologia;*
- ✓ *1921: sali di bismuto (con effetti collaterali sui denti)*
- ✓ *1943: avvento della PENICILLINA*

SIFILIDE: TERAPIA

OGGI:

- ✓ *Il trattamento della sifilide si basa ancora oggi sull'utilizzo di PENICILLINA e, nei soggetti allergici a questo antibiotico, di tetracicline, eritromicina e recentemente azitromicina e ceftriaxone;*
- ✓ *Il dosaggio e la durata del trattamento con penicillina dipendono dallo stadio e dalle manifestazioni cliniche della patologia ed anche dalla personale esperienza dei diversi specialisti che si occupano di MST.*

SIFILIDE ACQUISITA RECENTE O LATENTE DA < UN ANNO

TERAPIA ADULTI:

- *Penicillina Benzatina: 2.400.000 UI una sola volta;
SE ALLERGIA ALLA PENICILLINA:*
- *Doxiciclina: 100 mg per os 2 vv/die per 2 settimane
OPPURE*
- *Tetraciclina: 500 mg per os 4 vv/die per 2 settimane;
IN CASO DI INTOLLERANZA ALLE TETRACICLINE:*
- *Eritromicina: 500 mg per os 4 vv/die per 2 settimane,
OPPURE*
- *Azitromicina: 2 g per os una sola volta,
OPPURE*
- *Ceftriaxone: 1 g e.v. o i.m. una volta/die per 10 gg.*

SIFILIDE ACQUISITA RECENTE O LATENTE DA < UN ANNO

- *Terapia nei bambini:*

Penicillina Benzatina: 50.000 UI/kg fino alla dose massima di 2.400.000 UI una sola volta;

- *Terapia nelle gravide:*

Penicillina Benzatina: 2.400.000 UI i.m. una sola volta;

IN CASO DI ALLERGIA ALLE PENICILLINE:

Eritromicina: 500 mg per os 4 vv/die per 2 settimane.

SIFILIDE ACQUISITA RECENTE O LATENTE DA < UN ANNO

FOLLOW UP

Dopo 6 mesi va effettuato un controllo clinico e della sierologia lipoidea e se al primo controllo persistono sintomi o non si osserva un calo dei titoli anticorpali di almeno 4 volte, vanno effettuati l'esame del liquor ed un nuovo trattamento;

se il liquor è positivo, il regime sarà quello riportato per la neurosifilide; se il liquor è negativo, il regime consigliato è quello riportato per la sifilide acquisita tardiva o latente da >1 anno;

in occasione del primo controllo è bene riproporre gli accertamenti per l'infezione da HIV.

SIFILIDE ACQUISITA TARDIVA O LATENTE DA > UN ANNO

TERAPIA ADULTI:

➤ *Penicillina Benzatina: 2.400.000 UI una volta alla settimana per 3 settimane;*

SE ALLERGIA ALLA PENICILLINA:

➤ *Doxiciclina: 100 mg per os 2 vv/die per 4 settimane*

OPPURE

➤ *Tetraciclina: 500 mg per os 4 vv/die per 4 settimane;*

IN CASO DI INTOLLERANZA ALLE TETRACICLINE:

➤ *Eritromicina: 500 mg 4 vv/die per 4 settimane*

SIFILIDE ACQUISITA TARDIVA O LATENTE DA > UN ANNO

- *Terapia nei bambini:*

Penicillina Benzatina: 50.000 UI/kg fino alla dose massima di 2.400.000 UI una volta alla settimana per 3 settimane;

- *Terapia nelle gravide:*

Penicillina Benzatina: 2.400.000 UI i.m. una volta alla settimana per 3 settimane;

IN CASO DI ALLERGIA ALLE PENICILLINE:

Eritromicina: 500 mg per os 4 vv/die per 4 settimane.

SIFILIDE ACQUISITA TARDIVA O LATENTE DA > UN ANNO

FOLLOW UP

I risultati della terapia sono variabili e dipendono dalla localizzazione delle lesioni. Non esistono norme standardizzate per il follow-up di questi pazienti, ma dopo 6 e 12 mesi è consigliabile eseguire un controllo clinico e della sierologia lipoidea;

se al primo controllo persistono sintomi o non si osserva un calo dei titoli anticorpali vanno effettuati l'esame del liquor ed un nuovo trattamento secondo le modalità riportate per la sifilide acquisita o latente da < 1 anno.

NEUROSIFILIDE

- *PENICILLINA ACQUOSA CRISTALLINA:*
18-24.000.000 UI/die (3-4.000.000 UI e.v.
ogni 4 ore) per 10-14 gg.;
SE ALLERGIA ALLA PENICILLINA:
PENICILLINA: dopo procedure di
desensibilizzazione

NB. Alcuni esperti dei CDC consigliano di fare seguire a questo regime 2.400.000 UI di penicillina-benzatina i.m. una volta la settimana per 3 settimane

NEUROSIFILIDE: FOLLOW UP

Ogni 6 mesi va eseguito un esame liquorale e se non si osserva una riduzione di numero delle cellule al primo controllo o la normalizzazione delle stesse in 24 mesi va effettuato un nuovo trattamento.

SIFILIDE CONGENITA NEONATALE

➤ *Penicillina acquosa cristallina:*

*100–150.000 UI/kg/die (50–75.000 UI/kg e.v.
ogni 12 ore per i primi 7 gg. ed in seguito
ogni 8 ore) per 10–14 gg.*

*NB. Sulla base dell'esperienza acquisita presso i
principali centri MST italiani, la via E.V. può
essere sostituita da quella I.M.*

SIFILIDE CONGENITA NEONATALE

Qualora il sospetto di sifilide congenita non sia escluso dalla negatività di un test IgM, in quanto non disponibile, il trattamento va sempre effettuato quando:

- la madre sieropositiva non è stata trattata;*
- è stata trattata solo con eritromicina;*
- è stata trattata solo nell'ultimo mese di gravidanza;*
- è stata trattata adeguatamente con penicillina prima o durante la gravidanza, ma il follow-up sierologico è troppo breve o non permette di stabilire l'efficacia del trattamento;*
- manca adeguata documentazione del trattamento eseguito*

SIFILIDE CONGENITA NEONATALE

Indipendentemente dalla madre, il trattamento è pure necessario se il neonato ha:

- *segni clinici di sifilide;*
- *evidenze radiologiche di sifilide;*
- *un titolo sierico di anticorpi antilipoidei 4 volte superiore alla madre;*
- *un liquor patologico per numero di cellule, proteine e/o positività della sierologia lipoidea.*

NB. Se il neonato non ha evidenza di sifilide e la madre è stata trattata con eritromicina in gravidanza o con penicillina prima o durante la gravidanza senza una sufficiente documentazione sierologica, la situazione è considerata a basso rischio e trattabile con:

Penicillina Benzatina: 50.000 UI/kg i.m. una sola volta

SIFILIDE CONGENITA POST-NEONATALE

(> 1 mese di età)

PENICILLINA ACQUOSA CRISTALLINA:

200-300.000 UI/kg/die (50.000 UI/kg e.v. o i.m. ogni 4-6 ore) per 10-14 gg;

IN CASO DI ALLERGIA ALLA PENICILLINA:

Penicillina dopo opportune procedure di
desensibilizzazione

NB. i dati relativi all'utilizzo, nei neonati e nei bambini affetti da sifilide, di altri antibiotici (ad es. ceftriaxone) sono considerati insufficienti.

SIFILIDE CONGENITA POST-NEONATALE
(> 1 mese di età)

FOLLOW-UP

Valgono le stesse indicazioni evidenziate per la sifilide congenita neonatale.

SIFILIDE NEI PAZIENTI CON INFEZIONE DA HIV

I pazienti HIV positivi affetti da sifilide acquisita recente sono a più alto rischio di complicanze neurologiche e possono presentare una più elevata percentuale di fallimenti terapeutici con i normali protocolli consigliati.

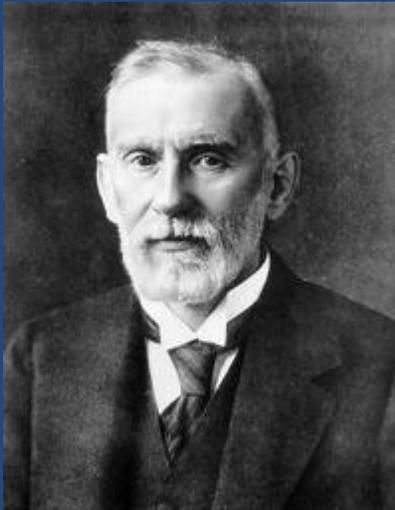
La maggioranza di questi rischi, anche se non ben definita, appare peraltro minima; pertanto si è osservato che nessun protocollo per la sifilide è più efficace nel prevenire la neurosifilide in pz. HIV positivi, rispetto a quelli utilizzati per i pz. HIV negativi.

SIFILIDE NEI PAZIENTI CON INFEZIONE DA HIV

FOLLOW-UP

I pazienti HIV positivi dovrebbero essere valutati da un punto di vista clinico e sierologico dopo 3, 6, 9, 12 e 24 mesi.

UNA CURIOSITA'.....



Paul Ehrlich, inventore del Salvarsan Arsfenamina (composto 606); a destra: il pianista argentino Francisco Lomuto nei primi del 1900 dedicò un suo tango proprio al farmaco messo a punto dal prof. Ehrlich!

