

Gruppo multidisciplinare
“Malattie infettive in ostetricia-ginecologia e neonatologia”

AMCLI (Associazione Microbiologi Clinici Italiani), SIGO (Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia), SIMaST (Società Interdisciplinare delle Malattie Sessualmente Trasmissibili), SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali), SIN (Società Italiana di Neonatologia), SIP (Società Italiana di Pediatria).

Percorsi diagnostico-assistenziali
in Ostetricia-Ginecologia e Neonatologia

Sifilide

APRILE 2012

PRESENTAZIONE

Nel novembre 2009 si è costituito il Gruppo di lavoro multidisciplinare “*Malattie infettive in ostetricia-ginecologia e neonatologia*” con lo scopo di promuovere e migliorare la salute della donna, del feto, del neonato e dell’adolescente con particolare riguardo alle infezioni a trasmissione verticale e perinatale e alle infezioni sessualmente trasmesse.

I partecipanti al Gruppo sono esperti e rappresentanti autorevoli delle Società Scientifiche Italiane di Microbiologia Clinica (AMCLI), di Ginecologia e Ostetricia (SIGO), di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), di Neonatologia (SIN), di Pediatria (SIP), e dell’Associazione Interdisciplinare per lo Studio delle Malattie Sessualmente Trasmissibili (SIMAST).

E’ noto come un corretto monitoraggio della gravidanza si traduca in un migliore outcome neonatale. Pertanto uno degli obiettivi che si è posto il Gruppo di lavoro è stato quello di elaborare, implementare (se presenti) e diffondere percorsi diagnostico-assistenziali e di prevenzione per le infezioni a trasmissione verticale e perinatale. A questi riguardi vi sono talvolta prassi disomogenee tra operatori, che possono comportare notevoli discrepanze tra le indicazioni suggerite dalla letteratura, dal Gruppo attentamente revisionata, e ciò che viene in realtà attuato.

L’attività del gruppo multidisciplinare è iniziata con la scelta e l’elaborazione di percorsi dedicati alla gravidanza e al neonato delle infezioni da Citomegalovirus, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum* e *Chlamydia trachomatis*. La scelta di trattare queste quattro specifiche infezioni è nata dall’interesse che esse rivestono sia per loro diffusione, che per le recenti acquisizioni diagnostiche, prognostiche e terapeutiche, ancora ampiamente dibattute.

Le implicazioni connesse ad una corretta esecuzione nei tempi e nei modi ed interpretazione della diagnostica di laboratorio, dettate da linee guida procedurali in epoca prenatale, sono sicuramente di grande importanza per l’ostetrico e/o l’infettivologo che debba fornire “il counselling” alla gravida e monitorarne la gestazione e per l’ostetrico nella programmazione del timing e delle modalità del parto.

Sono d’altronde imprescindibili, per il neonatologo o per il pediatra che operi in Ospedale o fuori da esso, adeguate conoscenze circa i fattori ostetrici condizionanti la trasmissione verticale di queste patologie, “schemi procedurali” utili alla diagnosi nel neonato, al monitoraggio delle possibili conseguenze dell’infezione congenita, alle possibilità terapeutiche ed al corretto follow-up.

E non ultimo, risultano indispensabili al microbiologo clinico conoscenze scientifiche sempre più aggiornate, per favorire la scelta di indagini diagnostiche predittive appropriate e fornire una valida consulenza nell’interpretazione dei risultati.

Referente AMCLI, prof.ssa Tiziana Lazzarotto, Bologna;

Referente SIGO, dott. Fabrizio Taddei, Mantova;

Referente SIMAST, dott.ssa Barbara Suligoj, Roma;

Referente SIMIT, dott. Alberto Matteelli, Brescia;

Referente SIN e SIP, dott. Marcello Lanari, Imola-Bologna.

INTRODUZIONE

Il presente documento è stato elaborato, discusso e validato da una commissione multidisciplinare ed eterogenea composta da esperti e rappresentanti autorevoli di Società Scientifiche con il metodo della conferenza di consenso.

La redazione è stata a cura di:

AMCLI: Tiziana Lazzarotto, Bologna; Pierangelo Clerici, Legnano (MI); Cristina Giraldi, Cosenza; Maria Agnese Latino, Torino; Valeria Meroni, Pavia.

SIGO: Fabrizio Taddei, Mantova; Brunella Guerra, Bologna; Giuseppe Cali, Palermo; Tiziana Frusca, Brescia; Mario Lituania, Genova; Pasquale Martinelli, Napoli; Cecilia Tibaldi, Torino; Elsa Viora, Torino.

SIMaST: Barbara Suligoj, Roma; Marco Cusini, Milano; Antonietta D'Antuono, Bologna; Maria Cristina Salfa, Roma.

SIMIT: Alberto Matteelli, Brescia; Teresa Bini, Milano; Paolo Lanzarini, Pavia; Giuseppina Liuzzi, Roma; Lina Tomasoni, Brescia; Francesca Vichi, Firenze; Antonio Volpi, Roma.

SIN e SIP: Marcello Lanari, Imola (BO); Lina Bollani, Pavia; Maria Grazia Capretti, Bologna; Giuseppina Lombardi, Pavia; Fabio Natale, Roma; Mauro Stronati, Pavia.

Criteria per l'elaborazione dei livelli di evidenza e il grado delle raccomandazioni

Livelli di evidenza	Le informazioni sono	Grado delle raccomandazioni
I	.. derivate da revisioni sistematiche o meta-analisi di TCR	A
II-1derivate da almeno un TCR ben condotto	B
II-2derivate da almeno uno studio clinico prospettico di buona qualità	
II-3derivate da altri tipi di studi prospettici di minor qualità o da studi retrospettivi di buona qualità	
III	...basate unicamente su opinione di esperti	C

Adattata da AHRQ - Agency for Healthcare Research and Quality.

TCR: trial clinico randomizzato

SIFILIDE IN GRAVIDANZA, CONGENITA E CONNATALE

INDICE

EZIOPATOGENESI, ASPETTI CLINICI ED EPIDEMIOLOGIA.....	5
DIAGNOSI.....	7
Diagnosi diretta.....	7
Diagnosi indiretta (sierologica).....	7
MANAGEMENT IN GRAVIDANZA.....	11
Diagnosi di Sifilide in gravidanza.....	11
Trattamento e follow-up della Sifilide in gravidanza.....	12
MANAGEMENT DEL FETO.....	13
Diagnosi prenatale	13
Modalità di parto	13
GESTIONE DEL PARTNER.....	14
MANAGEMENT NEL NEONATO.....	14
Strumenti e criteri di diagnosi.....	15
Scenario 1 – Neonato con infezione certa od altamente probabile.....	16
Scenario 2 – Neonato da madre <u>non adeguatamente</u> trattata, esame obiettivo normale e titolo anticorpale non significativamente superiore a quello materno.....	18
Scenario 3 – Neonato da madre <u>adeguatamente</u> trattata, esame obiettivo normale e titolo anticorpale non significativamente superiore a quello materno.....	19
INDICAZIONI AL LABORATORIO.....	20
Test sierologici di screening.....	20
Test molecolari.....	20
Conservazione dei campioni.....	20
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....	21
ALLEGATO 1: Algoritmo diagnostico-gestionale della sifilide in gravidanza.....	24
ALLEGATO 2 : Algoritmo per la gestione del neonato a rischio di sifilide congenita.....	25
ALLEGATO 4: raccomandazioni da Treponema in gravidanza.....	26
Direzioni future.....	27
ALLEGATO 5: raccomandazioni da Treponema nel neonato.....	28
Direzioni future.....	28

1. EZIOPATOGENESI, ASPETTI CLINICI ED EPIDEMIOLOGIA

La sifilide è una malattia infettiva causata dal *Treponema pallidum subsp. pallidum*, batterio mobile spiraliforme appartenente all'ordine *Spirochetales*, famiglia *Treponemataceae*, con dimensioni di 5-15 micron di lunghezza e con un diametro trasverso di 0,1-0,2 micron.

La sifilide è una malattia trasmessa principalmente attraverso i contatti sessuali, ma il contagio può avvenire anche per via transplacentare e durante il passaggio attraverso il canale del parto.

In pratica si definisce:

- *sifilide acquisita* l'infezione contratta dopo la nascita,
- *sifilide congenita o prenatale* quella contratta per via transplacentare,
- *sifilide connatale* quella acquisita al momento del passaggio attraverso il canale del parto.

La trasmissione madre-feto può avvenire in qualsiasi epoca della gravidanza ma il rischio di trasmissione è basso prima del 3° mese e aumenta con il progredire della gestazione (1,2). Il fattore più importante nel determinare la probabilità di trasmissione verticale è lo stadio della sifilide nella mamma: nelle donne non trattate la percentuale di trasmissione verticale è del 70-100% in caso di sifilide primaria o secondaria, del 40-83% in caso di sifilide latente precoc3 (3,4) e del 2,5-10% in stadio di infezione latente tardiva (5).

Il trattamento tempestivo della madre con penicillina abolisce virtualmente il rischio di trasmissione verticale della sifilide purché l'intervallo tra l'inizio della terapia ed il parto sia maggiore di 4 settimane.

La gravità dell'infezione fetale non trattata è tanto maggiore quanto più precoce è l'infezione. Le conseguenze fetoneonatali della trasmissione verticale, includono oltre la sifilide congenita anche complicanze ostetriche: aborto tardivo, morte in utero, idrope fetale, restrizione della crescita, parto pretermine e natimortalità.

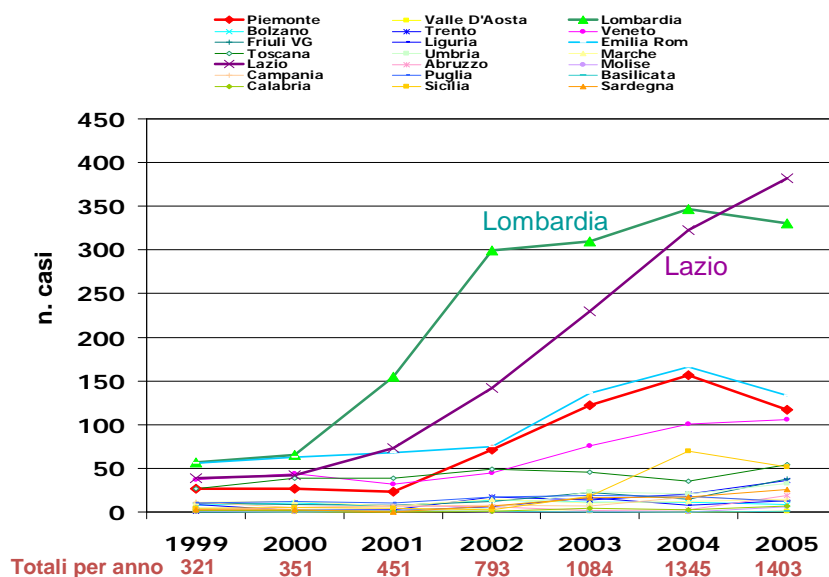
Ogni anno nel mondo, dei circa 12 milioni di nuovi casi di sifilide, due milioni sono rappresentati da donne in gravidanza (6,7). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che l'infezione luetica materna determini tra 715.000 e 1.575.000 casi di sifilide congenita, morte fetale o perinatale e basso peso alla nascita (7) con conseguenze sul prodotto del concepimento di rilevante importanza: 460.000 aborti o morti endouterine, 270.000 casi di sifilide congenita e 270.000 nati di basso peso o prematuri (8). Ciò spiega perché l'OMS abbia intensificato gli sforzi per ridurre l'incidenza della sifilide congenita entro il 2015; in particolare, i "Millennium Development Goals" hanno come obiettivo quello di ridurre di 2/3, entro questa data, la mortalità per sifilide congenita tra i bambini al di sotto dei 5 anni di età

(9). Sebbene la maggior parte dei casi di sifilide congenita venga diagnosticata nei Paesi in via di sviluppo, la prevalenza di lue in gravidanza, nei Paesi dell'Europa occidentale, si aggira intorno allo 0,02% (10).

La sifilide infettiva, e in misura minore la gonorrea, sono le uniche patologie a presentare un trend in aumento (Sistema di Sorveglianza, attivo presso l'Istituto Superiore di Sanità). L'aumento della sifilide in Italia è dimostrato anche dai dati delle notifiche di malattia infettiva, riportate al Ministero della Salute, secondo il D.M. 15/12/90 e trasmesse all'ISTAT. La ri-emergenza della sifilide è evidente, per la prima volta dalla fine degli anni settanta, a partire dall'anno 2000 soprattutto nelle Regioni ad elevata densità urbana come la Lombardia, il Lazio, il Piemonte e l'Emilia Romagna (Figura 1). L'incremento è confermato da singole casistiche nelle città di Milano e Roma dove, tra il 2002 ed il 2003, si sono registrati incrementi nel numero dei casi di sifilide contagiosa del 300-400% (11,12). Sebbene l'incremento dell'incidenza sia descritto soprattutto tra omosessuali maschi, anche tra le donne è verosimile una ripresa dell'epidemia. Uno studio multicentrico ha misurato nello 0.17% la sieroprevalenza della sifilide nelle donne in gravidanza in Italia nel 2006-2007, con un tasso di sifilide congenita pari a 20 / 100,000 nati vivi (13).

Figura 1

Notifiche di sifilide per anno e regione. (ISTAT, Italia. 1999-2005)



2. DIAGNOSI

DIAGNOSI DIRETTA

Microscopia in campo oscuro

Il metodo si basa sulla dimostrazione, nell'essudato delle lesioni e nei fluidi corporei, di microrganismi con morfologia e mobilità caratteristiche del *Treponema pallidum*.

Tale ricerca può essere positiva prima dei test sierologici e rappresenta tuttora il metodo elettivo in caso di lesioni umide. Le limitazioni sono legate alla necessità di mantenere mobili e vitali i treponemi, per cui buone probabilità di successo si hanno solo se si esaminano i campioni direttamente in ambulatorio, e all'esperienza dell'operatore in quanto è necessario riconoscere la morfologia e la tipica mobilità del *Treponema pallidum*. Resta, comunque, un'indagine realizzabile solo presso centri specialistici.

Il ritrovamento di *T. pallidum* nel liquido amniotico è indice di un più severo coinvolgimento fetale (1,3).

Immunofluorescenza diretta

L'utilizzo di anticorpi fluorescenti risolve il problema di dover esaminare immediatamente i campioni.

L'uso di anticorpi monoclonali specifici per gli antigeni di 47 e 48 kD del *Treponema pallidum* ha permesso un deciso miglioramento della specificità del test anche se i reagenti sono difficilmente reperibili in commercio.

La negatività di un test microscopico in campo oscuro o di immunofluorescenza diretta non esclude, comunque, la diagnosi di sifilide (3).

Tecniche di biologia molecolare

Utilizzano primer che codificano per le proteine immunodominanti di 47 kDa dell'antigene di superficie e di 39 kDa della proteina basica di membrana. Questa tecnica, che è utilizzabile sia da campioni di lesioni nell'adulto sintomatico che su liquido amniotico, siero neonatale e liquor, ha dimostrato nel sospetto di sifilide congenita, una buona sensibilità (>94%) e specificità (>98%)¹⁴⁻¹⁵; potrebbero quindi rappresentare un importante strumento diagnostico aggiuntivo.

DIAGNOSI INDIRETTA (SIEROLOGICA)

Classicamente i test sierologici vengono distinti in test treponemici e non treponemici; i primi sono basati sulla ricerca degli anticorpi diretti contro antigeni specifici del *T. pallidum* e vengono utilizzati ai fini diagnostici, i secondi ricercano gli anticorpi antilipoidei (anticorpi

prodotti contro sostanze liberate dai tessuti per l'azione patogena del treponema) e servono per valutare l'attività della malattia e la risposta terapeutica. Tra i test non treponemici quelli più utilizzati sono VDRL/RPR, e tra quelli treponemici TPHA/TPPA, i test immunometrici IgG/IgM e FTA-ABS.

VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) e RPR (Rapid Plasma Reagin).

Le ricerche degli ultimi anni hanno dimostrato che gli autoanticorpi rivolti contro la cardiolipina (antigene utilizzato per VDRL) sono in realtà degli anticorpi rivolti contro la membrana mitocondriale di cellule in lisi per l'azione patogena del *Treponema pallidum*. Da segnalare l'effetto *prozona* e cioè una reazione falsamente negativa causata dall'inibizione dell'agglutinazione da eccesso di anticorpi anticardiolipina nel siero. L'effetto prozona si presenta in circa il 2% degli individui infetti, in particolar modo nello stadio più florido della malattia, ossia lo stadio secondario. Si consiglia pertanto di effettuare diluizioni maggiori del siero in campioni negativi da soggetti con un forte sospetto di infezione. La VDRL si positivizza 3-5 settimane dopo l'infezione.

La reazione RPR (Rapid Plasma Reagin) utilizza un antigene "più grossolano" per cui la lettura visiva è più agevole. Diversi studi hanno dimostrato una precocità e pertanto una sensibilità della RPR maggiore rispetto alla VDRL; infatti nello stadio primario della malattia si rileva una differenza significativa di sensibilità rispettivamente dell' 86% contro il 78% (16).

Un titolo nel siero neonatale superiore di almeno quattro volte rispetto a quello materno indica una sintesi fetale di anticorpi ed è suggestivo per infezione neonatale. Questi test non possono essere utilizzati da soli come marker d'infezione, e devono essere eseguiti con metodiche quantitative poiché il titolo è correlato all'attività della malattia ed alla risposta alla terapia (17-19).

TPHA (Treponema Pallidum Hemoagglutination Assay) e TPPA (Treponema Pallidum Particle Assay)

Il TPHA è di semplice e rapida esecuzione e parzialmente automatizzabile. L'antigene di *Treponema pallidum* (ceppo Nichols) ultrasonificato viene fissato sulla superficie dei globuli rossi per poter reagire con gli eventuali anticorpi presenti nel siero. Il TPPA è basato sullo stesso principio ma utilizza delle particelle di lattice che espongono una superficie di siti antigenici di reazione di gran lunga superiore (sino a 100 volte) rispetto alla superficie dei globuli rossi di montone o di pollo sensibilizzati; ciò comporta una maggiore reattività e

quindi un titolo anticorpale superiore di una/due diluizioni rispetto al TPHA. Il TPPA presenta anche una maggiore standardizzazione in quanto non legato alla variabilità delle emazie (20).

Questi test presentano un'eccellente specificità (le false positività sono rare e in genere non superano il titolo di 1/160).

Anche gli anticorpi rilevati da questi test attraversano la barriera placentare: una loro positività nel siero neonatale, quindi, non indica necessariamente un'infezione in quanto può derivare dalla presenza di IgG materne. Tuttavia un titolo nel siero neonatale superiore di almeno quattro volte rispetto a quello materno indica una sintesi fetale di anticorpi ed è suggestivo per infezione neonatale.

FTA-abs (Fluorescent Treponemal Antibody)

Consiste nel saggiare il campione di siero con l'antigene treponemico fissato su un vetrino. L'avvenuta reazione tra antigene ed anticorpo sarà svelata al microscopio a fluorescenza, dopo l'aggiunta di un antisiero coniugato con isotiocianato di fluorescina. Il test utilizza come antigene il *Treponema pallidum* ceppo Nichols ottenuto dai testicoli del coniglio. La sua positivizzazione risulta molto precoce (terza settimana dal contagio) (21).

La specificità di questo test è minore rispetto agli altri test treponemici. False positività sono rilevabili soprattutto fra i pazienti ospedalizzati, con patologie autoimmuni, infezioni da *Borrelia* (malattia di Lyme), Herpes genitale o tossicodipendenti mentre, nei pazienti HIV positivi, sono stati segnalati dei falsi risultati negativi.

La positività, come per il TPHA, persiste anche dopo un trattamento adeguato, riducendosi progressivamente.

Secondo le indicazioni più recenti, l'FTA non dovrebbe più essere utilizzato perché non fornisce ulteriori informazioni rispetto alle altre indagini (22,23).

Test immunometrici

Sono stati sviluppati diversi metodi immunoenzimatici che impiegano come antigeni preparati di *Treponema phagedenis* ottenuti con ultrasuoni, estratti di *Treponema pallidum subsp. pallidum* oppure antigeni treponemici parziali, ottenuti con la tecnica del DNA ricombinante. Con gli stessi antigeni è possibile ricercare IgG e IgM specifiche sia separatamente che contemporaneamente. Dal punto di vista metodologico, i test immunometrici offrono la possibilità di un'esecuzione automatizzata con ottimi standard qualitativi: i test più recenti (chemiluminescenza) hanno dimostrato di possedere sensibilità e specificità superiori al 99%

(24), candidandosi al ruolo di tests di screening ideali. Questi test si positivizzano già 20-30 giorni dopo il contagio.

Tra i vari metodi immunoenzimatici per la ricerca di IgM specifiche sono da preferire i tests cosiddetti “a cattura” in quanto non risentono dell’inibizione competitiva delle IgG che blocca tutti i siti antigenici di reazione impedendo il legame delle IgM. La ricerca delle IgM antitreponema p. risulta particolarmente utile nella diagnosi di sifilide congenita, dato che solo le IgG materne riescono ad oltrepassare la barriera placentare. Mentre una ricerca negativa di IgM non esclude una sifilide congenita, la loro positività può essere considerata come evidenza di infezione anche nei casi asintomatici.

Un test non treponemico quantitativo e la ricerca delle IgM specifiche permette anche di monitorare l’efficacia della terapia. Le IgM diventano non determinabili entro 3-9 mesi da un trattamento adeguato di sifilide precoce e permangono fino a 18 mesi nel trattamento di quella tardiva (25).

Test rapidi

Si tratta di test facili da utilizzare ed interpretare che non richiedono particolari condizioni di conservazione o di trasporto, e che forniscono dei risultati in tempi molto rapidi (< 30 minuti), consentendo quindi un trattamento immediato. Ad eccezione della RPR che può essere considerato un test rapido non treponemico (fornisce risultati in meno di 10 minuti), i test rapidi sono essenzialmente dei test treponemici che possono essere effettuati su sangue intero, su plasma o su siero; hanno una sensibilità che varia dall’85 al 98% e una specificità che varia dal 93 al 98%. Come tutti i test treponemici non consentono di distinguere tra una sifilide attiva e una sifilide già trattata, e quindi possono essere usati solo come indagine di screening. Questi test risultano utili soprattutto laddove esistono delle difficoltà di accesso alle strutture sanitarie (26).

Non vengono utilizzati nella diagnosi di sifilide congenita.

Immunoblot

Ultimo in ordine di tempo a fare la sua comparsa, questo test permette di evidenziare la produzione di anticorpi (IgG e IgM) verso i singoli antigeni del *Treponema pallidum*.

Il numero delle bande antigeniche presenti sulle strisce dei kit commerciali è variabile e dipende dalle procedure di preparazione, tuttavia vi è un accordo generale nel ritenere che gli anticorpi individuati dagli immunodeterminanti di 15.5, 17, 44.5 e 47kD sono forti indicatori di sifilide acquisita. Un siero viene considerato positivo se presenta anticorpi, almeno verso

due dei suddetti antigeni, indeterminato allorché reagisce con uno solo di essi, negativo se non reagisce con nessuno degli antigeni specifici (27,28).

L'immunoblot IgM presenta maggiore sensibilità rispetto al tests ELISA IgM a cattura; per aumentare la specificità del test ne è stata proposta un'interpretazione particolarmente ristretta: sono considerati positivi solo i campioni in cui sia evidenziata una positività verso almeno 3 bande distinte.

3. MANAGEMENT IN GRAVIDANZA

Il Decreto Ministeriale DPR 245 del 10.09.1998 attualmente in vigore, prevede la partecipazione del SSN ai costi delle prestazioni specialistiche riferibili all'infezione da sifilide in epoca preconcezionale, al primo trimestre di gravidanza ripetibile eventualmente nel terzo trimestre nei casi ritenuti a rischio (esteso anche al partner).

In Italia lo screening sierologico per sifilide (esteso anche al partner) è raccomandato dalle linee guida sulla gravidanza fisiologica pubblicate nel novembre 2010 e revisionate a settembre 2011 (Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità e CeVEAS - http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1436_allegato.pdf). “Lo screening sierologico della sifilide, effettuato con un test specifico per il treponema, è raccomandato in tutte le donne alla prima visita e alla fine della gravidanza”.

DIAGNOSI DI SIFILIDE IN GRAVIDANZA

Poiché la sifilide in gravidanza è una causa di morbilità e mortalità neonatale largamente prevenibile attraverso lo screening e il trattamento dell'infezione nella madre (29), assume particolare importanza la definizione di standard di diagnosi e terapia della sifilide nella donna gravida e nel prodotto del concepimento.

La diagnosi e la stadiazione della sifilide nella donna gravida si basano sull'esame clinico e sui test sierologici (Allegato 1). Il test sierologico di screening è rappresentato da un test treponemico (ad esempio TPHA, TPPA o EIA). La definizione di infezione sifilitica prevede che un primo test treponemico positivo sia confermato da un secondo test treponemico. In caso di discordanza tra primo test treponemico (positivo) e secondo test treponemico (negativo) è indicato ripetere il prelievo per esecuzione del test Western Blot. Donne con diagnosi confermata di infezione sifilitica devono essere sottoposte ad un test non treponemico (RPR, VDRL) per la definizione dello stadio dell'infezione.

Sulla base dell'esame clinico e dei test sierologici la donna gravida può essere classificata in una delle seguenti tre situazioni:

- *Sifilide primaria o secondaria*: presenza di sintomi muco-cutanei compatibili con sifilide primaria o secondaria e sierologia RPR e TPHA positiva*;
- *Sifilide latente*: donna asintomatica con EIA/TPHA positivo e RPR positiva (qualunque titolo) oppure RPR negativo in donna senza storia di precedente trattamento per sifilide. Si può differenziare la sifilide latente recente, se la data d'infezione è nota (riscontro di sieroconversione o anamnesi inequivocabile di segni e sintomi di sifilide I/II o contatto con partner affetto da sifilide infettiva) e avvenuta entro i due anni precedenti, dalla sifilide latente di durata indeterminata se tale data non è nota.

Cicatrice sierologica: donna asintomatica con EIA/TPHA positivo e RPR negativo o a titolo basso $\leq 1:4$ e stabile e storia documentata di precedente trattamento penicillinico per sifilide.

* la negatività dei test sierologici non permette di escludere la sifilide primaria

TRATTAMENTO E FOLLOW-UP DELLA SIFILIDE IN GRAVIDANZA

Sono accettati i seguenti standard di trattamento nella donna gravida:

- *Sifilide primaria, secondaria o latente recente*: benzyl penicillina benzatina 2.4 milioni di unità IM in dose singola (5,31) in regime ambulatoriale supervisionato. Alcuni esperti, nel sospetto che la farmacocinetica della Benzatin Penicillina G nella gravida non garantisca una concentrazione plasmatica treponemicida per un tempo adeguato (32), preferiscono ripetere una seconda dose di penicillina 2,4 MU (giorno 8) nelle forme di sifilide primaria, secondaria e latente precoce (33). Non vi è tuttavia alcuna evidenza del beneficio di tale pratica.
- *Sifilide latente di durata indeterminata*: benzyl penicillina benzatina 2.4 milioni di unità IM 1 volta a settimana per tre settimane consecutive (31) in regime ambulatoriale supervisionato.
- *Cicatrice sierologica*: nessun trattamento.

In donne con storia di allergia alla penicillina si raccomanda di confermare l'effettivo stato di ipersensibilità e, nei casi confermati, di attuare un tentativo di desensibilizzazione in ambito protetto. Non sono infatti disponibili regimi di documentata efficacia alternativi alla penicillina nella donna gravida (34-36).

La reazione di Jarisch-Herxheimer -una sindrome febbrile con brividi, mialgia, cefalea, ipotensione e tachicardia più comune dopo trattamento degli stadi precoci di sifilide- è in genere autolimitantesi in 24 ore e trattabile con antipiretici; quando si verifici

nel terzo trimestre può comportare rischio di distress fetale o indurre prematuramente il parto. Non esiste evidenza scientifica che la somministrazione di steroidi possa ridurre il rischio o modificare le manifestazioni di tale evento. Né ci sono evidenze per raccomandare l'ospedalizzazione di routine dopo il trattamento al fine di monitorare il benessere fetale. Tuttavia l'insorgenza di sintomi quali febbre, contrazioni e riduzione dei movimenti fetali richiede una pronta valutazione in ambito ostetrico.

Il follow-up della donna gravida dopo trattamento penicillinico deve prevedere il controllo sierologico con RPR quantitativa a 3 e 6 mesi dal trattamento, e comunque in occasione del parto. Il follow-up sierologico della donna trattata per sifilide deve essere eseguito utilizzando sempre il medesimo test non treponemico che, possibilmente, sia eseguito nel medesimo laboratorio.

4. MANAGEMENT NEL FETO

Il monitoraggio prenatale della gravidanza in caso di sifilide non si discosta da quello già previsto in Italia per le gravidanze fisiologiche con ecografia fetale a 19-21 settimane.

Non è nota la sensibilità e specificità dell'esame ecografico nella identificazione dell'infezione fetale, ma va considerato che circa 2/3 dei neonati sono asintomatici. Non vi sono segni ecografici fetali patognomonic di infezione luetica, ma il riscontro di anomalie ecografiche nel II e III trimestre in particolare idrope, segni ecografici suggestivi di anemia fetale, epatosplenomegalia o placenta ispessita in una gravidanza trattata per sifilide è fortemente indicativo di fallimento terapeutico (37).

DIAGNOSI PRENATALE

Non ci sono indicazioni alla diagnosi prenatale invasiva in donne con diagnosi di infezione da *Treponema* in gravidanza.

MODALITÀ DI PARTO

La maggior parte dei neonati con sifilide congenita ha già contratto l'infezione in utero (trasmissione verticale) e per questo il parto vaginale non condiziona la prognosi. La possibilità di infezione intraparto è descritta per i casi in cui lesioni luetiche attive ai genitali materni sono evidenti in prossimità del travaglio di parto. In queste rare situazioni è indicato il parto cesareo.

5. GESTIONE DEL PARTNER

Si assume che la trasmissione sessuale di *T. pallidum* si verifichi solo quando siano presenti lesioni sifilitiche muco cutanee. Tuttavia il/i partner di un soggetto con sifilide (in qualsiasi stadio) dovrebbe essere sottoposto a accurato esame clinico e a valutazione sierologica per stabilire le relative indicazioni terapeutiche. In particolare va considerato a rischio ogni partner sessuale di donne con sifilide primaria o secondaria o latente precoce, nel periodo rispettivamente di 3, 6 mesi e due anni precedente le manifestazioni cliniche o la diagnosi sierologica. Il trattamento viene raccomandato anche a fronte di sierologia negativa se i rapporti sessuali si sono verificati nei tre mesi precedenti la diagnosi. Qualora non si abbia la garanzia del completamento dell'iter diagnostico-terapeutico da parte di tali partner, viene raccomandato il trattamento su base presuntiva (benzyl penicillina benzatina 2.4 milioni di unità in dose unica per via intramuscolare).

6. MANAGEMENT NEL NEONATO

La sifilide congenita può presentare manifestazioni cliniche inquadrabili in due quadri patologici:

- la *forma precoce*, con segni e sintomi presenti entro i due anni di età e costituiti da anomalie radiografiche delle ossa lunghe (periostite diafisaria ed osteocondrite metafisaria con pseudoparalisi di Parrot), eruzioni cutanee di tipo vescicolo-bollosa o maculopapulare che interessano anche i palmi delle mani e le piante dei piedi, epatosplenomegalia, linfadenopatia, rinite, ascite, febbre, disturbo della crescita, meningite, polmonite, glomerulonefrite o sindrome nefrosica, e, seppur più rara, corio retinite (38). Nei neonati pretermine può verificarsi una funisite necrotizzante associata ad elevata incidenza di morte perinatale (39).
- la *forma tardiva* (segni e sintomi presenti dopo i due anni di età) frutto dei processi infiammatori della forma precoce e delle lesioni infiammatorie croniche (gomme) e costituita da anomalie ossee (a carico delle ossa craniche con deformazioni frontali e parietali, delle mascellari, delle ossa lunghe con tibie a sciabola), dentali con gli incisivi di Hutchinson e i molari di Mulberry, nasali e del palato, da interessamento dell'occhio con la cheratite interstiziale o più raramente con l'atrofia del nervo ottico, da sordità sensoriale.

La neuro sifilide può essere asintomatica o manifestarsi anche con paresi o tabe.

Tuttavia più della metà dei neonati infetti è asintomatica e può presentare un esordio clinico, anche lieve ed aspecifico, settimane o mesi dopo la nascita (40).

Tutti i figli di madre con sierologia positiva per sifilide devono essere sottoposti alla nascita a procedure diagnostiche.

STRUMENTI E CRITERI DI DIAGNOSI

Il neonato da madre con sierologia positiva per sifilide e trattamento penicillinico documentato deve essere comunque sottoposto a procedure di screening alla nascita per individuare l'infezione anche asintomatica. A maggior ragione, devono essere applicate le medesime raccomandazioni per il follow-up di neonati da madri con per forme attive di sifilide che non siano state trattate in gravidanza.

Esame clinico: per ricerca segni clinici di sifilide congenita. E' importante ricordare che più della metà dei neonati infetti è asintomatica alla nascita e i segni di malattia, quando presenti, possono essere lievi ed aspecifici.

Indagini sierologiche: si basano sull'utilizzo di test sia non treponemici (VDRL/RPR) sia treponemici (TPHA/TPPA) entrambi quantitativi e sulla ricerca di IgM specifiche. L'interpretazione dei test sierologici è condizionata dal passaggio transplacentare di anticorpi materni di classe IgG (identificati da tutti i test sia treponemici sia non treponemici) che possono persistere nel siero del neonato anche per 15 mesi. Pertanto il riscontro di sierologia positiva nel neonato non indica necessariamente l'infezione congenita. Gli anticorpi di classe IgM invece non attraversano la barriera placentare: mentre una ricerca negativa di IgM non esclude una sifilide congenita, la loro positività può essere considerata come fortemente suggestiva d'infezione anche nei casi asintomatici.

Si raccomanda dunque l'esecuzione di

- a) *ricerca di IgM specifiche nel sangue neonatale* (Immunoblot o ELISA): non deve essere utilizzato sangue di funicolo per il rischio di contaminazione col sangue materno;
- b) *test treponemici (TPHA/TPPA) quantitativi e test non treponemici (VDRL/RPR) quantitativi:* sono indicati sia per confrontare il titolo anticorpale della madre e del figlio alla nascita, sia poi per monitorare la variazione del titolo anticorpale del bambino durante il follow up (33). Perché il confronto del titolo sia attendibile si raccomanda che i sieri (della madre al parto e del neonato) vengano analizzati contemporaneamente utilizzando le stesse metodiche e nello stesso laboratorio. Si considererà significativa solo una differenza di titolo di almeno 4 volte (2 diluizioni).

Le indagini cliniche, sierologiche e strumentali, consentono l'inquadramento del neonato in una delle tre seguenti categorie:

- Neonato certamente infetto: dimostrazione (microscopia in campo oscuro o immunofluorescenza diretta o PCR/real time PCR) di *T. pallidum* nelle lesioni cutanee, nelle secrezioni del neonato, nel liquido amniotico, nella placenta o nel cordone ombelicale.
- Neonato ad alta probabilità di infezione: positività delle IgM specifiche e/o segni/sintomi clinici compatibili con sifilide congenita e/o titolo anticorpale neonatale (VDRL-RPR e/o TPHA-TPPA) alla nascita superiore di almeno 4 volte (2 titolazioni) a quello materno.
- Neonato a bassa probabilità di infezione: neonato asintomatico con sierologia per sifilide a titolo non superiore a quello materno.

Sulla base dell'anamnesi materna (sifilide trattata o no), l'esame clinico del neonato e l'assetto sierologico della coppia madre/neonato, il neonato verrà assegnato ad uno dei seguenti scenari, da cui dipende la decisione terapeutica ed il follow-up nel periodo infantile.

SCENARIO 1 - NEONATO CON INFEZIONE CERTA OD ALTAMENTE PROBABILE (ALLEGATO 2).

Soddisfa i seguenti criteri:

- 1) Dimostrazione diretta del Treponema, con microscopia o PCR, nelle lesioni cutanee o nelle secrezioni (ad es. secrezioni nasali) del neonato, nella placenta o cordone ombelicale;
- o
- 2) Test sierologici quantitativi (treponemici o non treponemici) con titolo almeno quattro volte maggiore di quello materno e/o positività delle IgM specifiche;
- o
- 3) Esame obiettivo suggestivo di sifilide congenita.

Valutazione raccomandata

Indagini laboratoristico-strumentali: sono volte alla ricerca di segni suggestivi di sifilide congenita. Comprendono i seguenti esami:

- emocromo (leucocitosi, anemia emolitica ma con test di Coombs diretto negativo, trombocitopenia sono le alterazioni ematologiche più frequentemente riscontrate in caso di sifilide congenita precoce)
- funzione epatica e renale, ed esame urine
- radiografia ossa lunghe
- ecografia cerebrale
- ecografia addominale
- rachicentesi per VDRL e esame chimico-fisico. La diagnosi di neurosifilide è supportata da:

a) riscontro di VDRL positiva su liquor; b) riscontro di alterazioni chimico-fisiche o della cellularità (i valori normali differiscono in base all'età gestazionale e sono più alti nei pretermine: 25 leucociti/mm³ e/o proteine fino a 150 mg/dL possono essere normali; alcuni specialisti comunque raccomandano, come limiti superiori, valori di 5 leucociti/mm³ e, per le proteine, di 40 mg/dL)

- visita oculistica con fundus oculi
- potenziali evocati uditivi

Terapia raccomandata

La terapia di scelta per i neonati certamente infetti o con elevata probabilità di infezione è:

- penicillina G sodica 50,000 UI / kg e.v. ogni 12 ore nei primi 7gg di vita ed ogni 8 ore in seguito per un totale di 10 giorni di terapia.

Se la terapia non viene praticata per più di 1 giorno bisogna ricominciare il ciclo di terapia. I dati in letteratura sono insufficienti per consigliare altri regimi terapeutici (es. ampicillina).

L'utilizzo del ceftriaxone, al dosaggio appropriato per l'età e per il peso, per un ciclo di terapia della durata di 10-14 giorni deve essere limitato ai casi di assoluta indisponibilità della penicillina.

Nota: *il ceftriaxone in Italia è controindicato nei neonati prematuri fino a un'età corretta di 41 settimane e nei neonati a termine, fino a 28 giorni di età, con ittero o presenza di ipoalbuminemia o acidosi. E' inoltre da evitare la diluizione, e la contemporanea infusione (anche attraverso linee infusionali situate in siti differenti), con soluzioni contenenti calcio. Studi in vitro hanno dimostrato che i neonati presentano un rischio aumentato di precipitazione di aggregati calcio-ceftriaxone rispetto ad altri gruppi di età.*

Follow-up raccomandato

Il follow-up dei bambini con sifilide congenita certa o probabile dovrebbe essere eseguito presso un centro specialistico.

Il follow-up è basato su criteri clinici e strumentali in relazione al quadro di presentazione.

In caso di interessamento del sistema nervoso centrale, la puntura lombare dovrà essere ripetuta ogni 6 mesi fino alla normalizzazione di tutti i parametri.

Il follow-up sierologico è raccomandato ogni 3 mesi con test non treponemici quantitativi e treponemici sempre quantitativi. Se il neonato è infetto i test treponemici resteranno positivi oltre i 18 mesi di vita. Il titolo anticorpale dei test treponemici non è utile per determinare l'efficacia del trattamento, mentre, i test non treponemici dovranno negativizzarsi per documentare l'efficacia della terapia. Se i test non treponemici sono ancora positivi dopo i 18 mesi di età il neonato deve essere valutato nuovamente e ritrattato.

SCENARIO 2 - NEONATO DA MADRE NON ADEGUATAMENTE TRATTATA, ESAME OBIETTIVO NORMALE E TITOLO ANTICORPALE NON SIGNIFICATIVAMENTE SUPERIORE A QUELLO MATERNO (ALLEGATO 2).

E' il neonato senza segni clinici o sierologici suggestivi di sifilide congenita e la cui madre, con una diagnosi di sifilide attiva in gravidanza (qualunque stadio), soddisfa una delle seguenti condizioni:

- 1) nessun trattamento documentato
- 2) trattamento inadeguato (ad esempio con farmaci diversi dalla penicillina)
- 3) trattamento iniziato < 4 settimane dal parto.

Valutazione raccomandata

Indagini laboratoristico-strumentali: sono volte alla ricerca di segni suggestivi di sifilide congenita. Comprendono i seguenti esami:

- ❑ emocromo (leucocitosi, anemia emolitica ma con test di Coombs diretto negativo, trombocitopenia sono le alterazioni ematologiche più frequentemente riscontrate in caso di sifilide congenita precoce)
- ❑ funzione epatica e renale, ed esame urine
- ❑ radiografia ossa lunghe
- ❑ ecografia cerebrale
- ❑ ecografia addominale
- ❑ rachicentesi per VDRL e esame chimico-fisico. La diagnosi di neurosifilide è supportata da:
a) riscontro di VDRL positiva su liquor; b) riscontro di alterazioni chimico-fisiche o della cellularità (i valori normali differiscono in base all'età gestazionale e sono più alti nei pretermine: 25 leucociti/mm³ e/o proteine fino a 150 mg/dL possono essere normali; alcuni specialisti comunque raccomandano, come limiti superiori, valori di 5 leucociti/mm³ e, per le proteine, di 40 mg/dL)
- ❑ visita oculistica con fundus oculi
- ❑ potenziali evocati uditivi

Terapia raccomandata

Se al termine della procedura diagnostica sul neonato emergono segni o sintomi evocativi di sifilide neonatale la terapia elettiva è :

- penicillina G sodica 50,000 UI / kg e.v. ogni 12 ore nei primi 7gg di vita ed ogni 8 ore in seguito per un totale di 10 giorni di terapia.

Una dose singola di Benzilpenicillina Benzatinica, 50,000 UI / kg in dose unica può essere somministrata solo se la valutazione raccomandata risulta negativa e vi è ragionevole dubbio che la madre ed il neonato possano non completare l'adeguato follow-up.

Follow-up raccomandato

Il follow-up dei bambini nati da madri con sifilide attiva non adeguatamente trattata sarà modulato sui dati clinici e strumentali relativi al quadro di presentazione.

In generale, tuttavia, il follow-up sarà sierologico, da eseguirsi ogni 3 mesi con test sia treponemici sia non treponemici quantitativi.

Il titolo di un *test non treponemico* dovrebbe diminuire già all'età di tre mesi e diventare negativo a sei mesi di vita. Se i titoli anticorpali di un test non treponemico sono stabili o aumentano dopo i 6-12 mesi di vita, il bambino dovrà essere valutato nuovamente per il sospetto di sifilide congenita.

Gli anticorpi *treponemici* trasmessi passivamente dalla madre al feto possono rimanere positivi, con titolo in decremento, fino all'età di 15 mesi; un test treponemico positivo dopo i 18 mesi di vita è diagnostico di sifilide congenita.

SCENARIO 3 - NEONATO DA MADRE CORRETTAMENTE TRATTATA, ESAME OBIETTIVO NORMALE E TITOLO ANTICORPALE NON SIGNIFICATIVAMENTE SUPERIORE AL TITOLO MATERNO (ALLEGATO 2).

E' il neonato senza segni clinici e sierologici compatibili con sifilide congenita e la cui madre sia stata **trattata** adeguatamente in relazione allo stadio dell'infezione o durante la gravidanza (trattamento iniziato > 4 settimane prima del parto) o prima della gravidanza.

Valutazione raccomandata

- Non è raccomandata alcuna valutazione durante la degenza

Terapia raccomandata

- Non è raccomandato alcun trattamento

Follow-up raccomandato

Il follow-up è sierologico, con l'esecuzione ogni tre mesi di test treponemici e non treponemici quantitativi.

Il titolo di un *test non treponemico* dovrebbe diminuire già all'età di tre mesi e diventare negativo a sei mesi di vita. Se i titoli anticorpali di un test non treponemico sono stabili o aumentano dopo i 6-12 mesi di vita, il bambino dovrà essere valutato per il sospetto di sifilide congenita.

Gli anticorpi *treponemici* trasmessi passivamente dalla madre al feto possono rimanere positivi, con titolo in decremento, fino all'età di 15 mesi; un test treponemico positivo dopo i 18 mesi di vita è diagnostico di sifilide congenita.

7. INDICAZIONI AL LABORATORIO

La corretta esecuzione e refertazione della diagnostica di laboratorio è sicuramente di grande importanza per il clinico che deve fornire il counselling ai pazienti. In questo capitolo sono proposte al laboratorio alcune indicazioni al fine di migliorare ed implementare la qualità e la trasmissibilità ai clinici dei risultati delle indagini diagnostiche correlate alla problematica in oggetto.

TEST SIEROLOGICI DI SCREENING

- I test sierologici di screening impiegati devono avere caratteristiche di elevata sensibilità (>>95%) e specificità (>>95%) e la performance analitica del sistema in uso deve essere verificata da adeguati programmi di qualità interni ed esterni (CQI e VEQ).

I test sierologici di screening devono essere eseguiti su piattaforme automatizzate con trasmissione diretta dei risultati al sistema informatico del laboratorio.

Sul referto devono essere sempre indicati il risultato numerico, la metodica utilizzata, le unità di misura ed i valori di riferimento per l'interpretazione dei risultati.

TEST MOLECOLARI

- I test molecolari di PCR impiegati devono essere nel format real time, devono avere caratteristiche di elevata sensibilità e specificità e la performance analitica del sistema in uso deve essere verificata da adeguati programmi di qualità interni ed esterni europei (CQI e VEQ).

Preferenzialmente le procedure di estrazione, amplificazione e rilevazione devono essere basate su piattaforme automatizzate. I test vanno eseguiti almeno in duplicato.

Si devono utilizzare test di PCR real time con marchio CE.

Sul referto devono essere sempre indicati il risultato e la metodica utilizzata.

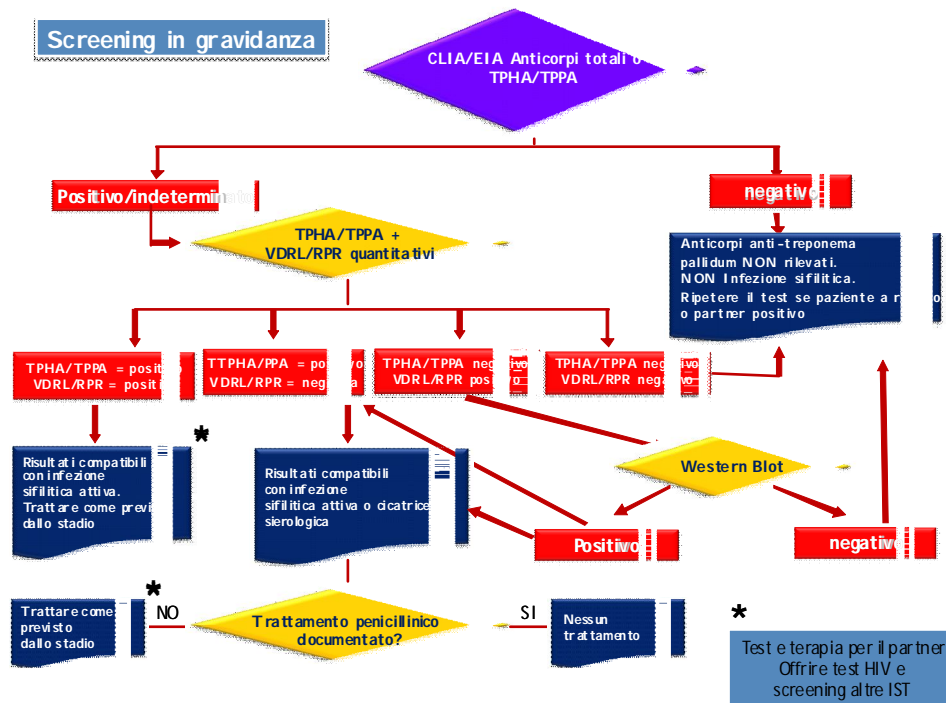
8. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Ingall D & Sanchez PJ. Syphilis. in Remington & Klein eds.: Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 5th Elsevier Saunders Philadelphia 2001; 12:643-81.
2. Delport SD, Pattinson RC. Syphilis: prevention, diagnosis and management during pregnancy and infancy. In Newell ML and McIntyre eds: Congenital and perinatal infections. Cambridge University Press, UK 2000; 13: 258-75.
3. Herremans T, Kortbeek L, et al. A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010; 29: 495-501.
4. Hollier LM, Harstad TW et al. Foetal syphilis :clinical and laboratory characteristics. Obstet Gynecol 2001; 97: 947-953.
5. Watson-Jones D, Gumodoka B et al. Syphilis in Tanzania. The effectiveness of antenatal syphilis screening and single dose benzathine penicillin treatment for the prevention of adverse pregnancy outcomes. J Infect Dis 2002; 186: 948-957.
6. Walker DG, Walker GJA. Prevention of congenital syphilis-time for action. Bulletin of World Health Organization. 2004; 82(6).
7. Simms I, Broutet N. Congenital Syphilis re-emerging. JDDG 2008; 6: 269-272.
8. Saloojee H, Velaphi S et al. The prevention and management of congenital syphilis: an overview and recommendations. Bulletin of the World Health Organization. 2004; 82 : 424-430.
9. WHO: The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action (2007).
10. Genç M, Ledger W. Syphilis in pregnancy. Sex Transm Infect 2000; 76: 73-79.
11. Cusini M, Ghislanzoni M et al. Syphilis outbreak in Milan, Italy. Sex Transm Infect, 2004; 80;154.
12. Giuliani, Palamara G et al. Evidence of an outbreak of syphilis among men who have sex with men in Rome. Arch Dermatol 2005; 141: 100-1.
13. Tridapalli E, Capretti MG et al. Congenital syphilis in Italy:a multicentre study. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2010; Sep 24.
14. Palmer HM, Higing SP et al. Use of PCR in the diagnosis of early syphilis in the United Kingdom. Sex Transm Sis 2003;79: 479-83.
15. Koek AG, Bruisten SM et al. Specific and sensitive diagnosis of syphilis using a real time PCR for Treponema pallidum. Clin Microb Infect 2006; 12: 1233-6.
16. LaFond RE, Lukehart SA: Biological basis for syphilis. Jan Clin Microbiol Rev 2006; 19: 29-49.

17. Young H, Van Voorst Vader PC. Standard Serologic Testing for Syphilis in Individual Patients: The European View. 2004. IUSTI/WHO Conference on STI. Europe Syphilis Guideline Expert Workshop, Mykonos, Greece.
18. Geusau A, Kittler H et al Biological false-positive tests comprise a high proportion of venereal disease research laboratory reactions in an analysis of 300,000 sera. *Int J STD AIDS* 2005;16:722–6.
19. Manavi K, Young H et al. The sensitivity of syphilis assays in detecting different stages of early syphilis. *Int J STD AIDS* 2006;17: 768–71.
20. Pope V, Fears MB et al. Comparison of Serodia Treponema pallidum particle agglutination, Captia Syphilis-G, and SpiroTekReagin II tests with standard test techniques for diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2543-5.
21. Larsen SA, Steiner BM et al. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 1–21.
22. Mandell G.L. et al Principle and Practice of Infectious Diseases 7th edition 3044-3048, 2010.
23. Chronas G, Moyes A et al. Syphilis diagnosis: screening by enzyme immunoassay and variation in fluorescent treponemal antibody absorbed (FTA-ABS) confirmatory test performance. *Med Lab Sciences* 1992; 49: 50-5.
24. Young H, Aktas G et al. Enziwell: Recombinant enzyme immunoassay for the serological diagnosis syphilis. *Int. J of STD & AIDS* 2000; 11: 288-291.
25. Chakraborty R, Luck S. Managing congenital syphilis again? The more thing change... *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20:247-257.
26. Tucker JD, Bu J, Brown LB et al. Accelerating worldwide syphilis screening through rapid testing: a systematic review 2010; 10: 381-86.
27. Schmitz JL, Gertis KS et al. Laboratory diagnosis of congenital syphilis by immunoglobulin M (IgM) and IgA immunoblotting 1994; 1: 32-7.
28. Rawstron SA, Mehta S et al. Evaluation of a Treponema pallidum-specific IgM enzyme immunoassay and Treponema pallidum western blot antibody detection in the diagnosis of maternal and congenital syphilis. *Sex Transm Dis* 2004; 31: 123-6.
29. Hawkes S, Matin N et al. Effectiveness of interventions to improve screening for syphilis in pregnancy: a systematic review and meta-analysis *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 684-91.
30. Ministero della Salute Italiano. Sistema nazionale per le linee guida. Gravidanza fisiologica. Novembre 2010.

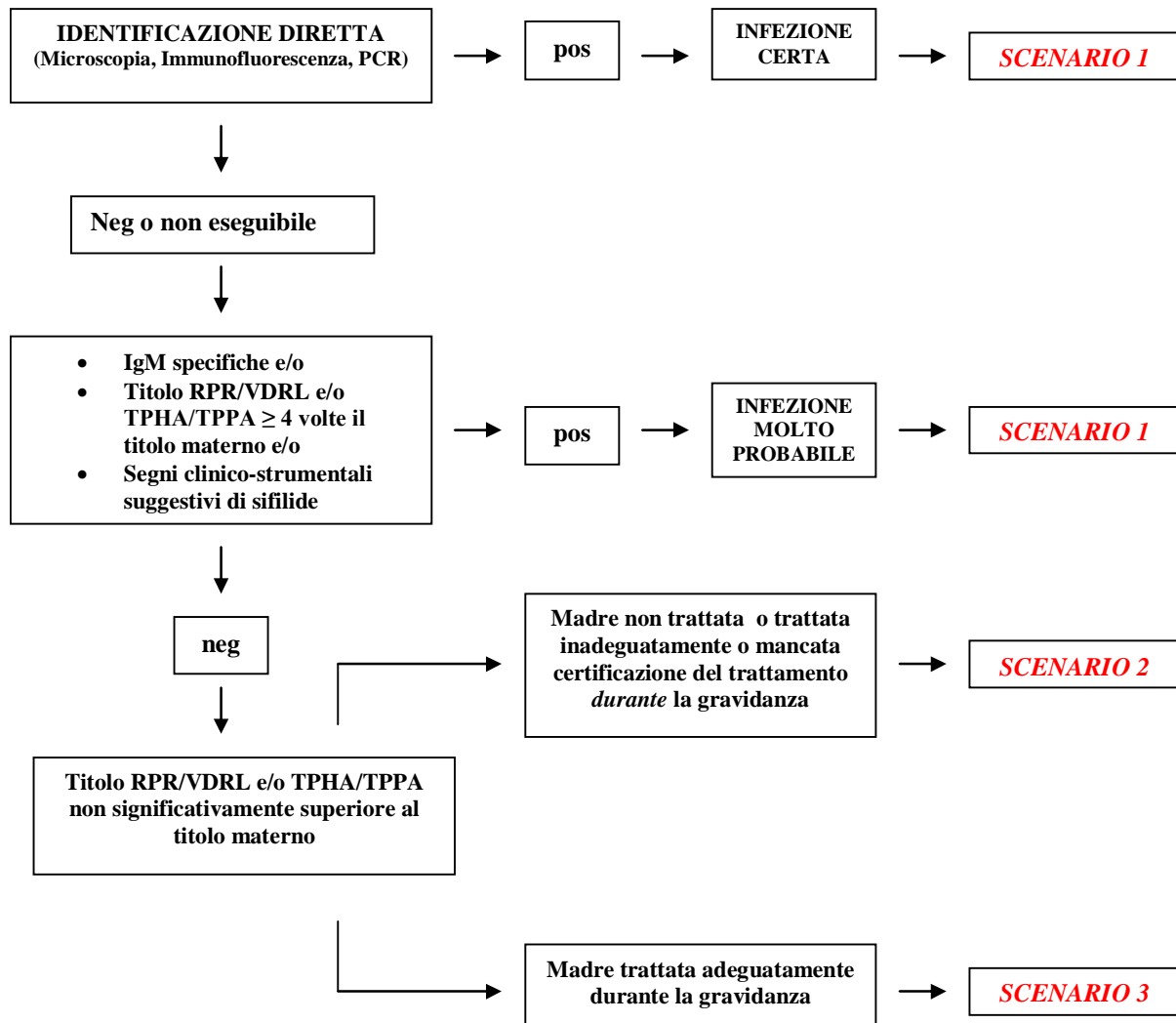
31. Alexander JM, Sheffield JS et al. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 5-8.
32. Nathan L , Bawdon RE et al Penicillin levels following the administration of benzathine penicillin G in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 338-42.
33. French P, Gomberg Met al. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *International Journal of STD & AIDS* 2009; 20: 300–309.
34. Zhou P, Gu Z et al. A study evaluating ceftriaxone as a treatment agent for primary and secondary syphilis in pregnancy. *Sex Transm Dis* 2005; 32: 495-8.
35. Philipson A, Sabath LD et al. Transplacental passage of erythromycin and clindamicin. *N Engl J Med* 1973; 288: 1219-21.
36. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *MMWR* 2010;59:1-110.
37. Ollier LM, Harstad TW et al. Fetal syphilis: clinical and laboratory characteristics. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 947-53.
38. Jenson HB. Congenital syphilis. *Semin Pediat Inf Dis* 1999;10: 183-94
39. Jacques S, Qureshi F. Necrotising funisitis: a study of 45 cases. *Hum Pathol* 1992; 23:1278-83.
40. Genc M, Ledger W. Syphilis in pregnancy. *Sex Transm Infect* 2000;76:73-9.

Algoritmo diagnostico-gestionale della sifilide in gravidanza



APRILE 2012

Tratto, e modificato, da: Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. MMWR 2010;59:36-9



APRILE 2012

Sifilide: Allegato 3

Raccomandazioni: infezione da Treponema in gravidanza

1. Tutte le gravide devono essere sottoposte a screening sierologico per sifilide (I,A) quanto prima in gravidanza (possibilmente nel I trimestre). E' opportuno poi ripetere lo screening nel III trimestre (III,C) soprattutto nelle gravide a rischio di IST (II-2,B).
2. Lo screening deve essere eseguito con sistemi Immunometrici per la ricerca di IgG e IgM (CLIA/EIA) o test Treponemici. (il TPPA è da preferirsi al TPHA) (II-2,B).
3. Il test FTA-abs è sconsigliato come test di conferma (II-2,B).
4. La gravida con diagnosi di sifilide va sottoposta a screening e follow up anche per altre infezioni a trasmissione sessuale inclusi HIV e HBV (III,C).
5. La gravida con diagnosi di sifilide attiva va sottoposta a trattamento per prevenire infezione congenita e esito sfavorevole della gravidanza (I,A).
6. Il regime di scelta si basa sull'impiego di Benzil Penicillina secondo lo schema posologico considerato appropriato per ciascuno stadio di infezione nella popolazione generale (II-2,B).
7. Donne gravide con diagnosi di sifilide attiva che riferiscano storia di allergia alla penicillina devono essere sottoposte a test per la diagnosi di ipersensibilità e a procedura di desensibilizzazione ove indicato (III,C).
8. Il follow-up della donna gravida dopo trattamento penicillinico deve prevedere il controllo sierologico con RPR quantitativa a 3 e 6 mesi dal trattamento e comunque in occasione del parto (III,C). Il follow-up sierologico della donna trattata per sifilide deve essere eseguito utilizzando sempre il medesimo test non treponemico possibilmente nel medesimo laboratorio (III,C).
9. Il monitoraggio gravidanza strumentale del feto in caso di sifilide non si discosta da quello già previsto in Italia per le gravidanze fisiologiche con ecografia fetale a 19-21 settimane (III,C).
10. Non vi è indicazione alla diagnosi prenatale invasiva (III,C).
11. Non vi è indicazione al parto cesareo in donne con diagnosi di sifilide in gravidanza (III,C).
12. Il/i partner/s di gravida con infezione da sifilide (qualsiasi stadio) va sottoposto a accertamenti clinici e sierologici per stabilire le relative indicazioni terapeutiche. Il

trattamento viene raccomandato anche a fronte di sierologia negativa se i rapporti sessuali si sono verificati nei tre mesi precedenti la diagnosi (II-3,B).

DIREZIONI FUTURE

Numerose domande in questo campo rimangono senza risposte sostenute da robusti studi clinici. Studi futuri sono necessari per definire:

- 1) l'utilità delle IgM nella diagnosi di un'infezione primaria e nella valutazione di un'infezione asintomatica in soggetti sieropositivi non trattati;
- 2) la performance della PCR su liquido amniotico.

APRILE 2012

Raccomandazioni: infezione da Treponema nel neonato

1. Tutti i figli di madre con sierologia positiva per sifilide devono essere sottoposti alla nascita a valutazioni clinico-diagnostico strumentale (III,C).
2. Nel neonato non deve essere utilizzato per le indagini sierologiche il sangue da cordone ombelicale per il rischio di contaminazione col sangue materno (III,C).
3. Nel neonato le indagini sierologiche si basano sull'utilizzo di test quantitativi, sia non treponemici (VDRL/RPR) che treponemici (TPHA/TPPA) e sulla ricerca di IgM specifiche (II-2,B).
4. In caso di neonato asintomatico nato da madre non trattata o trattata in modo inadeguato vanno eseguiti, oltre ai test sierologici su sangue e liquor, una serie di indagini laboratoristico-strumentali per ricercare eventuali compromissioni d'organo (III,C).
5. Il farmaco d'elezione per la terapia della sifilide neonatale è la penicillina G sodica somministrata per 10 giorni consecutivi (III,C).
6. Una dose singola di Benzilpenicillina Benzatinica, 50.000 UI/kg, può essere considerata se la valutazione raccomandata risulta negativa e vi è ragionevole dubbio che il neonato possa non completare un adeguato follow up (III,C).
7. Il follow-up dei bambini con sifilide congenita certa o probabile dovrebbe essere eseguito presso un centro specialistico e va modulato sui rilievi clinici e strumentali relativi al quadro di presentazione (III,C).
8. Per valutare l'efficacia della terapia nel neonato infetto, dovranno essere utilizzati test non treponemici quantitativi (II-2,B).
9. Se i test treponemici sono ancora positivi dopo i 18 mesi d'età, il neonato è da ritenersi infetto e come tale va trattato (II-2,B).

DIREZIONI FUTURE

Numerose domande in questo campo rimangono senza risposte sostenute da robusti studi clinici. Studi futuri sono necessari per definire:

- 1) la performance della PCR su liquido cefalo-rachidiano o tampone nasale nel sospetto di sifilide congenita.