

LE CERVICITI

AMCLI: Gruppo di Lavoro per le Infezioni Sessualmente Trasmissibili (GLIST)

Coordinatrice: M. Agnese Latino

Componenti: Bello Luca, Billi Patrizia, Clerici Pierangelo, Cusini Marco, Leli Christian, Magliano Enrico, Matteelli Alberto, Pieretti Barbara, Rasso Mario, Salfa Maria Cristina, Sensini Alessandra, Suligo Barbara.

DEFINIZIONE

La cervicite è un'infezione della cervice uterina, spesso ad eziologia infettiva. Riveste un ruolo di primaria importanza nella patologia infiammatoria dell'apparato genitale femminile sia per l'elevata frequenza sia per le lesioni anatomiche e funzionali ad essa correlate. La cervice infetta rappresenta, infine, un importante reservoir per la trasmissione sessuale e perinatale dei microrganismi patogeni coinvolti. La definizione di caso è ancora oggetto di controversia; è stato dimostrato recentemente che la presenza di essudato o la combinazione della presenza di essudato e l'evidenza microscopica di >30 PMN/1000X presentano la migliore utilità clinica rispetto al solo esame microscopico (Lusk MJ 2016).

SEGNI E SINTOMI

- ◆ Ectopia cervicale (estensione dell'epitelio colonnare dell'endocervice alla ectocervice)
- ◆ cervice eritematosa e tesa alla palpazione
- ◆ presenza di un essudato purulento o mucopurulento nel canale cervicale o nel tampone utilizzato per il prelievo, di colore giallo-verdastro, con >30 PMN/1000X all'esame microscopico dopo colorazione di Gram
- ◆ sanguinamento facilmente indotto, anche dal leggero contatto con il tampone usato per il prelievo
- ◆ anomala secrezione vaginale
- ◆ sanguinamento intermestruale o dopo rapporto sessuale
- ◆ febbre
- ◆ dispareunia
- ◆ disuria
- ◆ dolori addominali

Tuttavia, va ricordato che la cervicite è frequentemente asintomatica o paucisintomatica.

COMPLICANZE

La cervicite può dare origine a complicanze per estensione dell'infezione in direzione ascendente, e precisamente: endometrite, salpingite e malattia infiammatoria pelvica.

Come conseguenza della estensione dell'infezione alle tube uterine ed agli organi pelvici, la paziente non in gravidanza può sviluppare aderenze cicatriziali con conseguente infertilità ed algie pelviche croniche. Lo stesso meccanismo fisiopatologico in una paziente in gravidanza può causare aborto, parto pretermine e sepsi neonatale.

EZIOLOGIA

La cervicite può essere dovuta a varie cause (malattie sistemiche, neoplasie o traumi meccanici/chimici, esposizione a radiazioni), ma nella maggior parte dei casi è dovuta ad infezioni da microrganismi sessualmente trasmessi e, precisamente, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium* e *Trichomonas vaginalis*. L'infezione da herpes simplex virus (HSV-1 e HSV-2) può causare cervicite, anche se la cervice è raramente l'unica sede di presenza delle lesioni, e la ricerca virale può essere consigliata quando il quadro clinico o anamnestico lo suggeriscano. La presenza di altri Micoplasmata genitali (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* e *Ureaplasma parvum*), poiché riscontrabili nell'apparato genitale femminile anche come commensali, deve essere valutata in condizioni particolari, soprattutto in caso di gravidanza e in presenza di fattori di rischio per parto pretermine.

M. hominis può essere associato a vaginosi batterica, implicata nel parto pretermine, ed è stato dimostrato che *Ureaplasma spp* rappresenta la più frequente causa di corioamnionite, una patologia che precede il parto pretermine (Sweeney EL 2017).

DIAGNOSI

Indagini di 1° livello:

ricerca di *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*

Indagini di 2° livello:

ricerca di *M. hominis*, *U. parvum*, *U. urealyticum*, HSV-1 e HSV-2

Modalità di prelievo

Il prelievo deve essere effettuato a livello endocervicale, previa introduzione di uno *speculum* bivalve sterile, nel modo seguente:

- rimuovere l'eccesso di muco cervicale mediante un tampone "a secco";
- inserire un secondo tampone, preferibilmente floccato, nell'endocervice per circa 1 cm. e ruotare per qualche secondo. Per la ricerca di *C. trachomatis* il tampone va inserito per 1,5 cm oltre la giunzione squamo-colonnare.

Il prelievo cervicale deve essere eseguito almeno 3-4 giorni dopo la fine delle mestruazioni.

La paziente deve aver sospeso ogni terapia antibiotica almeno da una settimana (30 gg nel caso in cui la diagnosi venga effettuata mediante tecniche di amplificazione degli acidi nucleici).

Conservazione e trasporto dei campioni

- **Ricerca *C. trachomatis*.** La diagnosi si effettua con metodi molecolari e, pertanto, è necessario utilizzare i tamponi di trasporto e/o lisi previsti dai test disponibili in commercio.
- **Ricerca *N. gonorrhoeae*.** È consigliabile seminare il tampone subito dopo la raccolta su piastra di Agar cioccolato o Agar Thayer Martin preriscaldata a 37°C. Se ciò non fosse possibile, il tampone deve essere inviato il più presto al laboratorio in apposito terreno di trasporto, che deve essere privo di glicerolfosfato. Nel terreno di Stuart-Amies i gonococchi sopravvivono sino a 12 ore, mentre il sistema Eswab (terreno di Amies liquido, modificato) ne garantisce la sopravvivenza fino a 24 ore. Il tampone prelevato deve sempre essere conservato a temperatura ambiente. I terreni, una volta seminati, devono essere incubati a 37°C in atmosfera di CO₂ al 5% per 48 h. In caso di diagnosi molecolare, è necessario utilizzare i tamponi di trasporto e/o lisi previsti dai test disponibili in commercio.
- **Ricerca *Trichomonas vaginalis*.** Vedere vulvovaginiti.
- **Ricerca Micoplasm.** In caso di esame colturale, il tampone deve essere inoculato nell'apposito terreno di trasporto/arricchimento, che può essere conservato in frigorifero fino al momento della consegna in Laboratorio per non più di 16 ore. In caso di diagnosi molecolare, è necessario utilizzare i tamponi di trasporto e/o lisi previsti dai test disponibili in commercio.
- **Ricerca HSV-1 e HSV-2.** Vedere vulvovaginiti.

Indagini di 1° livello

Neisseria gonorrhoeae. L'esame microscopico dopo colorazione di Gram non è utile per la diagnosi nella donna, perché presenta una bassa sensibilità (50%) e la specificità, pur se alta (80-95%), dipende dall'esperienza dell'operatore. L'esame colturale è stato considerato per molti anni il "gold standard", in condizioni ottimali è altamente sensibile e specifico, è economico e tuttora rappresenta l'unico metodo che consenta di valutare la sensibilità agli antimicrobici, data la dimostrata capacità del batterio di sviluppare resistenza a molte classi di farmaci, come riportato dal report *Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe del 2016*: resistenza ad alto livello alla penicillina G mediata da plasmide 8%, resistenza a cefixime 2%, a ciprofloxacina 78%, ad azitromicina 6%. Pertanto, l'esame colturale seguito da antibiogramma dovrebbe essere eseguito anche nei casi di test molecolare positivo prima dell'inizio della terapia antibiotica, nel sospetto di fallimento terapeutico e in caso di infezioni persistenti. Il metodo di riferimento per l'antibiogramma è l'agar diluizione, che può essere sostituito dall'E-test. Per l'interpretazione dei valori di MIC riferirsi alle tabelle EUCAST. Si consiglia di saggiare sempre per la presenza di beta-lattamasi con cefalosporina cromogenica. Se positivo, refertare come resistente a benzilpenicillina, ampicillina ed amoxicillina (EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 7.0, valid from 2017-01-01).

Sono ora disponibili prodotti commerciali per la rilevazione mediante amplificazione degli acidi nucleici (NAAT), sia come test singolo che come multiplex per la ricerca combinata di altri microrganismi causa di IST. Presentano sensibilità superiori all'esame colturale e hanno il vantaggio di non risentire delle eventuali difficoltà del rispetto delle modalità di trasporto e di conservazione del campione. Tuttavia, la positività deve essere valutata con molta cautela nelle popolazioni a bassa prevalenza, perché si abbassa significativamente il valore predittivo positivo (VPP). In caso di PPV <90% è consigliabile per conferma l'uso di un altro test molecolare a diverso target.

Non sono disponibili test rapidi (point of care test, PCO) con valori accettabili di sensibilità e specificità.

Terapia: Ceftriaxone 500 mg IM in singola dose + azitromicina 2 g orale in singola dose (Linee guida europee 2012) o Ceftriaxone 250 mg IM in singola dose + azitromicina 1g orale in singola dose (CDC 2015).

Chlamydia trachomatis. Sono raccomandati i test molecolari (NAAT) perché più sensibili, più specifici e più rapidi. L'esame colturale su colture cellulari mantiene un suo ruolo nel campo della ricerca (es. studio della sensibilità agli antibiotici) o in medicina legale.

Non sono disponibili test rapidi (point of care test, PCO) con valori accettabili di sensibilità e specificità.

Terapia: azitromicina 1 g PO in una singola dose o doxiciclina 100 mg PO 2 volte al giorno per 7 gg (Linee guida europee 2015).

Mycoplasma genitalium. I NAAT rappresentano l'unico metodo utile per la diagnosi. La sensibilità del test deve essere particolarmente alta, poiché *M. genitalium* è presente nei campioni biologici ad una concentrazione 100 volte più bassa di *C. trachomatis*. Sono disponibili in commercio vari prodotti, che abbinano alla ricerca di *M. genitalium* la ricerca degli altri Micoplasmi genitali o di altri microrganismi causa di IST. E' stata dimostrata in Europa la comparsa di ceppi resistenti ai macrolidi (azitromicina) e più recentemente ai fluorochinoloni (moxifloxacina). Al momento non è consigliata di routine in Europa la ricerca della mutazioni che causano la resistenza alla moxifloxacina, dato il basso livello di resistenza (<5%), ma può essere considerata nei pazienti che hanno acquisito l'infezione nelle regioni asiatiche e del Pacifico, dove i livelli di resistenza sono più alti.

Terapia: azitromicina 500 mg PO il 1° giorno e 250 mg nei giorni 2-5. In caso di resistenza ai macrolidi, moxifloxacina 400 mg PO per 2-5 gg (linee guida IUSTI 2016).

Trichomonas vaginalis: vedere vulvovaginiti

Indagini di 2° livello

Ureaplasma parvum, Ureaplasma urealyticum e Mycoplasma hominis. L'esame colturale rimane il test di riferimento, ma è complesso e non permette di distinguere le 2 specie di *Ureaplasma* (*U. parvum* e *U. urealyticum*). Sono disponibili test commerciali basati sulla micro diluizione in brodo, che consentono di valutare la carica batterica. Alcuni possono anche saggiare la sensibilità agli antibiotici (Manual of Clinical Microbiology 2015). Sono disponibili prodotti commerciali di multiplex PCR, che permettono in singola seduta di rilevare i 4 Micoplasmi genitali da soli o in combinazione con altri microrganismi causa di IST. È bene sottolineare nel referto che un'eventuale terapia deve essere valutata in base ai dati clinici e anamnestici della paziente e al quadro microbiologico dell'apparato genitale nel suo insieme.

HSV1 e HSV2: vedere vulvovaginiti.

MANAGEMENT

La paziente con cervicite, causata da microrganismi a trasmissione sessuale, deve essere responsabilizzata sull'importanza:

- ◆ della valutazione clinica e della eventuale terapia del o dei partner (tutti i partner sessuali degli ultimi tre mesi dovrebbero essere valutati)
- ◆ dell'astinenza dai rapporti sessuali non protetti per almeno una settimana dall'inizio della terapia
- ◆ della valutazione di altre IST (sifilide, epatite B, HIV)
- ◆ del follow up

FOLLOW UP

Un secondo prelievo di controllo dopo terapia (test of cure, TOC) viene consigliato sempre in caso di gravidanza. Inoltre, viene consigliato dopo infezione da *N. gonorrhoeae*, per l'identificazione dei ceppi resistenti. Secondo le linee guida IUSTI 2016 in caso di infezione da *M. genitalium*, il TOC dovrebbe essere eseguito routinariamente per l'alta prevalenza di resistenza ai macrolidi e in assenza di un test per la valutazione della resistenza ai fluorochinoloni.

In caso di utilizzo per la diagnosi di tecniche di biologia molecolare, il secondo campione dovrebbe essere prelevato dopo un intervallo di tempo di almeno 3-4 settimane dalla fine del trattamento, che rappresenta il tempo necessario alla completa eliminazione degli acidi nucleici.

Cerviciti persistenti o ricorrenti

Alle pazienti con una diagnosi eziologica di cervicite da *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* o *T. vaginalis* dovrebbe essere raccomandato, dopo trattamento correttamente eseguito e in assenza di sintomi, di tornare dopo 3 mesi per ripetere il test, dato l'elevato tasso di reinfezione. Se la sintomatologia dovesse persistere, si raccomanda di tornare al più presto per una rivalutazione eziologica. Vanno prese in considerazione le seguenti possibili cause:

- ◆ rapporti con il partner non trattato
- ◆ nuova infezione acquisita da un nuovo partner
- ◆ terapia non eseguita correttamente
- ◆ infezione dovuta ad altri patogeni
- ◆ presenza di microrganismi resistenti

BIBLIOGRAFIA

1. WHO Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. Unemo M et al 2013
2. Bignell C, Unemo M 2012 European Guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. Int J STD AIDS 2013;24:85-92
3. Unemo M, Shafer WM Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st century: past, evolution and future. Clin Microbiol Rev 2014;27:587-613
4. Jorgensen JH, Pfaller MA et al Manual of Clinical Microbiology XIth ed ASM Press 2015
5. CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2015. MMWR, Recommendations and Reports 2015 June 5;64:1-137
6. Romero R and Nygaard I CDC updates guidelines for treating sexually transmitted diseases. Am J Obstet Gynecol 2015;213:117-8
7. Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ, Stary A, Radcliffe K, Unemo M. 2015 European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections. Int J STD AIDS. 2016 Apr;27(5):333-48. doi: 10.1177/0956462415618837.
8. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections JEADV doi:10.1111/jdv.13849
9. Low N, Unemo M Molecular tests for the detection of antimicrobial resistant *Neisseria gonorrhoeae*: when, where and how to use? Curr Opin Infect Dis 2016;29:45-51
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe, 2014. Stockholm: ECDC; 2016.
11. Unemo M, Jensen JS Antimicrobial resistant sexually transmitted infections: gonorrhoea and *Mycoplasma genitalium*. Nat Rev Urol. 2017 Mar;14(3):139-152. doi: 10.1038/nrurol.2016.268
12. Lusk MJ, Garden FL, Rawlinson WD, Naing ZW, Cumming RG, Konecny P Cervicitis aetiology and case definition: a study in Australian women attending sexually transmitted infections clinics. Sex Transm Infect 2016;92:175-181
13. Sweeney EL, Dando SJ, Kallapur SG, Knox CL The human *Ureaplasma* species as causative agents of chorioamnionitis. Clin Microbiol Rev 2017;30:349-379

Links utili

- <http://www.cdc.gov/STD/default.htm>
- http://www.who.int/std_diagnostics
- www.essti.org/
- www.hpa.org.uk/
- www.iusti.org/regions/europe/euroguidelines.htm