



SIFILIDE

M. CRUCIANI

VERONA 21-01-2009

The BAG- *Treponema pallidum*

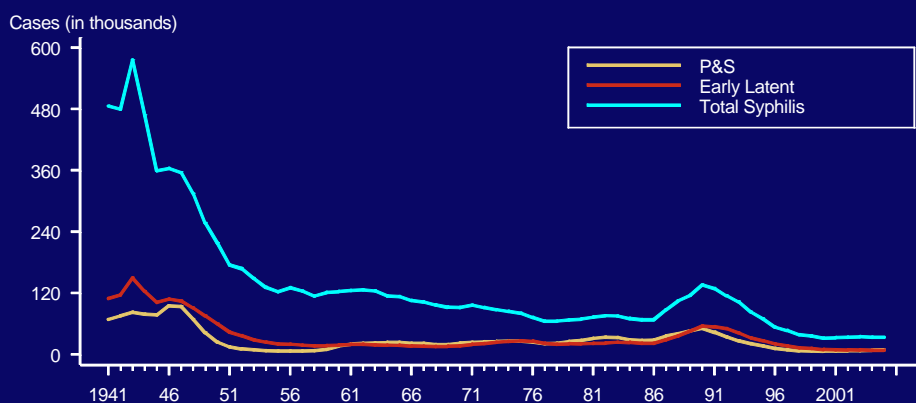




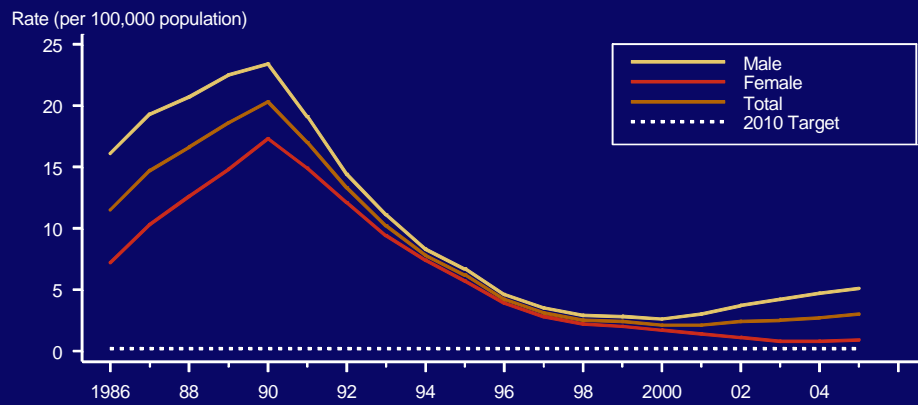
Sifilide:brevi cenni Storici

- Importata dai marinai di Cristoforo Colombo, o diffusasi in Europa a seguito dell'urbanizzazione?
- Durante la 1° guerra mondiale, principale causa di riforma dal servizio militare
- Durante la 2° guerra mondiale, sifilide-e non ferite infette- di gran lunga la principale causa dell'impiego di penicillina tra i soldati
- Molti illustri personaggi affetti da lue

Syphilis — Reported cases by stage of infection: United States, 1941–2005



Primary and secondary syphilis — Rates: Total and by sex:
United States, 1986–2005 and the Healthy People 2010 target



Note: The Healthy People 2010 target for P&S syphilis is 0.2 case per 100,000 population.



Sifilide: storia naturale

Sifilide: storia naturale

- Coorte norvegese, 1400 pz non trattati, fine '800
 - 10 % sifilide cardiovascolare
 - 16 % lesioni gommose
 - 6.5 % neurolue sintomatica



History of Urology Forum⁸ May 23, 2005



Tuskegee Study of Untreated Syphilis (TSUS)

- Purpose : To define natural history of disease in African- American men
- Location: Macon County, Alabama
36% seropositivity
- Sponsor: United States Public Health Service (USPHS)
- Design: Longitudinal observation
- Duration: 1932-1972



www.usrf.org



Study Organization: 1932-1933

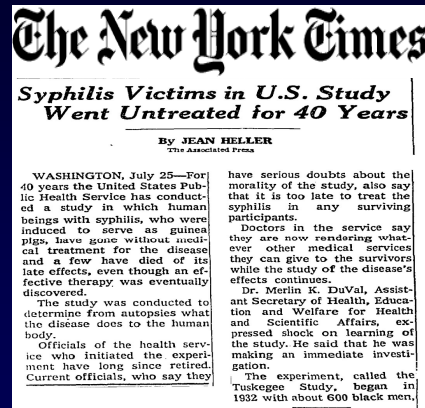
- 4,000 African-American men screened : 399 with tertiary syphilis and 201 seronegative enrolled
- Incentives: free medical care, lunches, transportations, and burial stipends
- Time frame: Originally 6-8 months, extended to time of death

Study Continuation: 1941-1964

- Study continued despite ...
 - U.S. entry into WWII (1941)
 - Penicillin availability (1945)
 - Nuremberg Code (1947) and Declaration of Helsinki (1964)
- Became longest observational study in medical history, 1932-1972

End of TSUS

- July 26, 1972 story in NY times
- Two main issues
 - Penicillin therapy
 - Informed consent
- Study halted in 1973



Article reproduced courtesy of Associated Press



www.usrf.org

Outcomes of TSUS

- Over 100 participants died, including wives and children *
- 13 peer-reviewed publications were derived from study
- Cardiovascular complications, including hypertension and aortitis, CNS syphilis, and mortality were more common among syphilitic untreated men than among controls
- \$10 million dollar settlement



www.usrf.org

Legacy of TSUS

- 1974: National Research Act
- 1974-1978: Commission created under National Research Act
- 1979: Belmont Report for Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research
- 1983: Title 45, part 46 Code of Federal Regulations “Protection of Human Subjects”

Official Apology The White House, May 16, 1997



President Clinton calls onto the survivors and descendents of the TSUS for an official governmental apology (2.9MB)

Sifilide: La clinica

- Periodo di incubazione: 21 gg (3-90)
- Sifilide primaria
- Sifilide secondaria
- Sifilide latente
 - Precoce
 - tardiva
- Sifilide terziaria (tardiva)
- Neurosifilide
- Sifilide congenita



**“TO KNOW SYPHILIS IS TO KNOW
MEDICINE”**

Sir W. Osler

“The great impostor”
“La grande simulatrice”

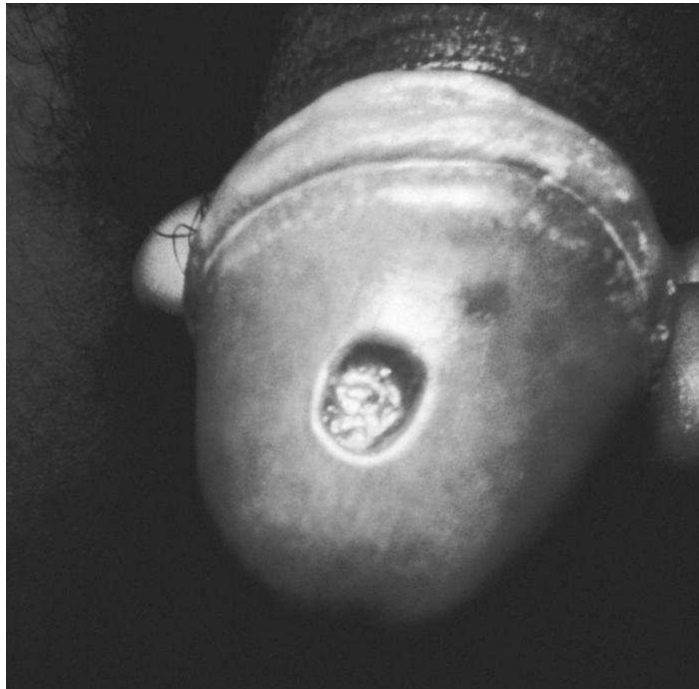
...Morbus gallicus, Mal francese, Male Italiano, Mal napoletano,
Mal turco, Mal spagnolo, Great pox

Sifilide primaria

- Papule, che evolvono in classiche lesioni ulcerate, nel sito di inoculo
- Ulcere poco dolenti, con fondo duro, a margini netti ed infiltrati
- Linfadenopatia regionale, di solito bilaterale
- Se non trattate le lesioni si risolvono in 3-6 sett. (range 1-12)
- Lesioni altamente contagiose
- Test sierologici positivi in 50 % pz con lesioni primarie



Primary syphilis-chancere







Primary syphilis - chancre



Primary syphilis - chancre

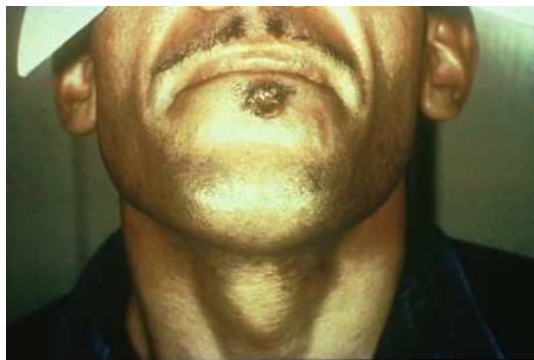


Primary syphilis - chancre of anus





Primary syphilis - chancre





Sifilide secondaria

- Malattia sistemica 3-6 sett (ma molto variabile) dopo l'ulcera primaria.
- Test sierologici sempre positivi
- Rash.
 - Di qualsiasi tipo, eccetto che vescicolare
 - Classicamente simmetrico e maculo-papulare
 - Lesioni spesso rosso-brunastre, di 0.5-2 cm diam.
 - Interessamento palmo-plantare caratteristico

Sifilide secondaria: altri sintomi

- Altre lesioni muco-cutanee
 - Condilomata lata
 - Lesioni ulcerative mucose, poco profonde e indolenti
- Lesioni persistono da pochi gg a 8 o + sett.
- Sintomi sistemici (mialgie, febbre, mal di gola)
- Linfadenopatia
- Alopecia
- Manifestazioni varie
 - Epatiti
 - Sintomi neurologici (rari)
 - Manifestazioni oculari
 - Anomalie renali, GI

Secondary syphilis - papulosquamous rash





Secondary syphilis





Secondary syphilis - papulo-pustular rash



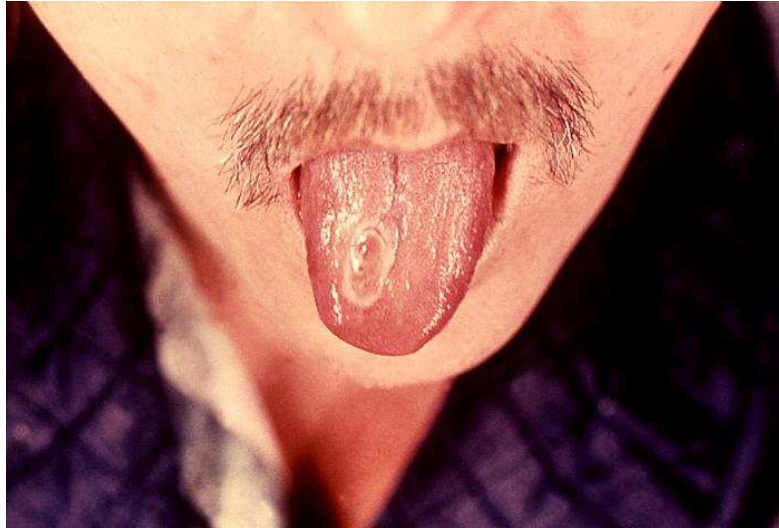
Secondary syphilis



Secondary syphilis







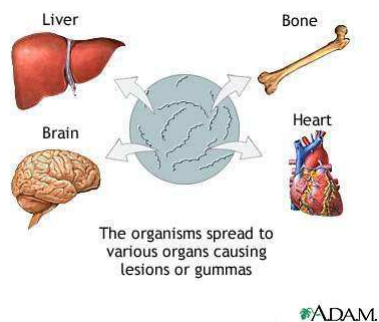
Sifilide latente

- In assenza di manifestazioni cliniche
- Sierologia (treponemica e non) positive.
 - Latente precoce: < 1 anno da precedente test non treponemico negativo
 - Latente tardiva: > 1 anno (in genere da non considerare contagiosa, ECCETTO che in utero o per trasfusione)

Sifilide terziaria

- Malattia infiammatoria progressiva che puo' interessare vari organi e produrre sintomi anni dopo la 1° infezione
- Neurolue tardiva
 - Meningovascolare
 - parenchimatosa
 - Tabe dorsale
 - paresi
- Sifilide cardiavascolare (aorta toracica ascendente)
- Sifilide gommosa

Sifilide terziaria (tardiva)



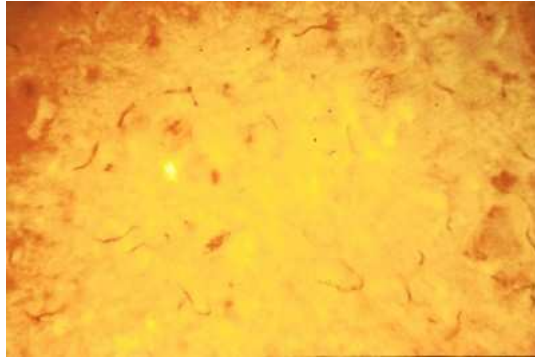
Late syphilis - ulcerating gumma



Late syphilis - serpiginous gummata of forearm

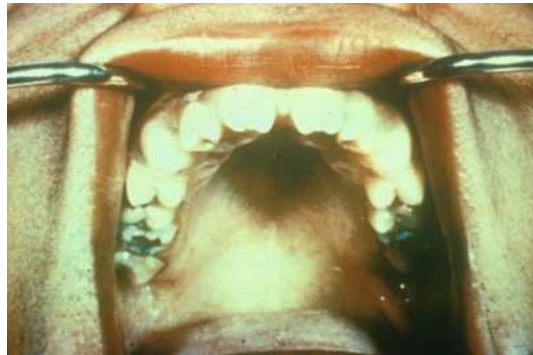


Neurosyphilis - spirochetes in neural tissue





Congenital syphilis - - Hutchinson's teeth



Congenital syphilis - perforation of palate



Diagnosi

- Gold standard: coltura *T pallidum* mediante inoculazione nel testicolo di coniglio
- Microscopia in campo oscuro
- Test con anticorpi in immunofluorescenza diretta su materiale patologico

Syphilis - *Treponema pallidum* on darkfield



Diagnosi presuntiva di sifilide

- Necessarie combinazione di test
 - treponemici (es, FTA-ABS)
 - non treponemici (es, VDRL, RPR)
- Disponibili anche test di screening in ELISA e test rapidi su saliva

EIA test

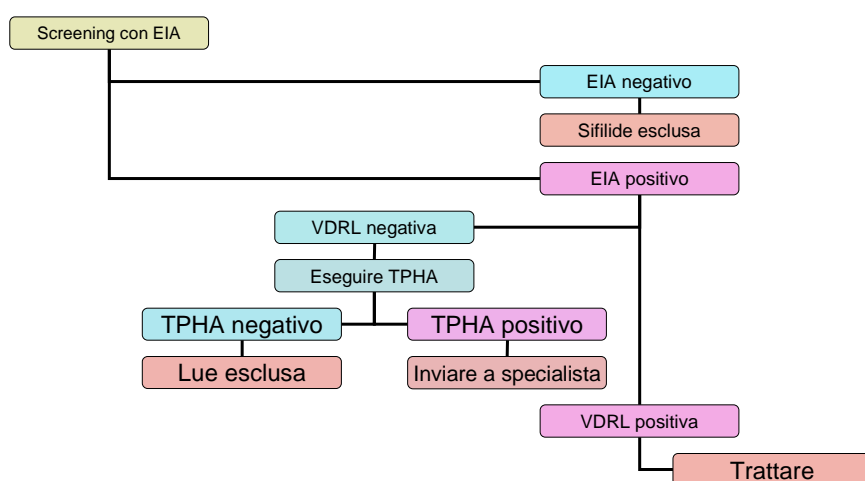
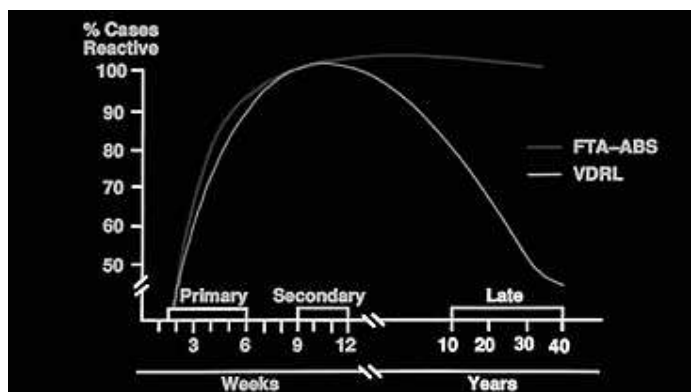
- Molto sensibile ma poco specifico
- Riconosce sia persone con sifilide precedentemente trattata che persone con sifilide non trattata o trattata in modo incompleto
- Possibilita' di falsi positivi, soprattutto se la prevalenza nella popolazione e' bassa

Test non treponemici (VDRL, RPR)

- Test quantitativi utilizzati come screening o per monitorare la terapia.
- Buona correlazione con stato di attivita' dell'infezione
- Bassa sensibilita' nelle fasi primarie iniziali (DF+) e fasi tardive.
- Possibilita' di falsi positivi
 - FP acuti (epatiti, EBV, malaria, altre infezioni, gravidanza)
 - FP cronici (connettiviti, anomalie Ig, dipendenza da droghe, lebbra, tumori)
- Valore predittivo aumenta se utilizzato con test treponemici
- Tendono a scomparire con il tempo, ma possono persistere a basso titolo per anni (talora long-life)

Test treponemici (TPHA)

- Evidenza Ab diretti contro antigeni treponemici
- Grande sensibilita' e specificita' (anche se circa 1 % FP, soprattutto casi di LES)
- Utilizzati principalmente per confermare i risultati di test non-treponemici, o per confermare la diagnosi clinica quando i test non-treponemici siano negativi (fasi precoci o lue tardiva).
- Il titolo non correla con attivita' della malattia, e non e' utile per valutare la risposta alla terapia.
- Piu' difficili da eseguire e costosi rispetto a VDRL.
- Positivita' ai test nel 85 % dei trattati, per anni se non per l'intera vita



2002 STD Treatment Guidelines

Division of STD Prevention, CDC



Syphilis

Primaria, Secondaria, Latente precoce

Regime raccomandato

Benzatine Penicillina G, 2.4 milioni unità IM

Allergia a Pen*

Doxiciclina 100 mg bid x 14 days

o

Ceftriaxone 1 gm IM/IV die x 8-10 days (pochi studi)

o

Azitromicina 2 gm singola dose orale (dati preliminari)

**Uso in HIV+ non studiato*



Sifilide Primaria/Secondaria

Risposta alla terapia

- Non stabiliti criteri definitivi per la definizione di cura o fallimento
- Rivalutazione clinica e sierologica a 6 e 12 mesi
- Considerare insuccesso terapeutico (o reinfezione) se segni/sintomi persistono, o per incrementi duraturi 4x nei test nontreponemici (VDRL).
- A distanza di 1 anno il titolo Ab dovrebbe diminuire di 2 diluizioni (4x)
- Se fallimento: HIV test, analisi CSF; poi benzatin-PEN 2.4 MU, 1 x 3 sett



Sifilide Primaria/Secondia

Risposta alla Terapia in HIV +

- La maggior parte risponde bene a benzatin penicillina 2.4 MU IM
- Alcuni esperti raccomandano esame CSF prima della terapia, e dosi addizionali di PEN (benz pen IM x 3)
- Valutazione Clinica/sierologica a 3, 6, 9, 12, 24 mesi; alcuni eseguono esame CSF a 6 mesi
- Per I fallimenti terapeutici/sierologici (6-12 mesi dopo la terapia)- esame CSF, e nuovo ciclo benz penicillina 2.4 mu sett x 3



Syphilis

Sifilide Latente

Regime Raccomandato

Benzatin penicillina G 2.4 MU/sett x 3 doses

Allergia alla Penicillina*

Doxiciclina 100 mg po bid

o

Tetraciclina 500 mg po q6h

**Durata 28 gg; richiesto intenso follow-up clinico e serologico; pochi dati a supporto delle alternative alla penicillina*



Sifilide Latente

Management

- Valutazione Clinica per escludere evoluzione a sifilide terziaria (aortite, gomme, iriti)
- Analisi CSF: se segni/sintomi neurologici o ophtalmici, infezione 3ia in fase attiva, fallimento terapeutico, infezione da HIV.
- Alcuni esperti raccomandano esame CSF se VDRL $\geq 1:32$



Sifilide Latente

Risposta alla terapia

- Paucità di dati utili per la valutazione della risposta
- Ripetere VDRL a 6, 12, 24 mesi
- Eseguire esame CSF e ritrattare i casi latenti con: incremento 4x VDRL , titolo iniziale $\geq 1:32$, mancato decremento titolo dopo 12-24 mesi dalla terapia , o comparsa di segni e/o sintomi



Sifilide Latente

Risposta alla terapia in HIV+

- Esame CSF prima del trattamento
- Se CSF nella norma, benzatin penicillina 2.4 MU/sett IM x 3 sett.
- Valutazione Clinica e sierologica a 6, 12, 18, 24 mesi
- Se sintomi o incremento VDRL 4x, ripetere esame CSF e trattare.
- Ripetere esame CSF e trattamento se VDRL non declina in 12-24 mesi



Syphilis

Management dei Partners sessuali

- A rischio: Contatti di forme 1ie nei 3 mesi precedenti la diagnosi, di forme 2ie nei 6 mesi precedenti la diagnosi, di forme latenti precoci nell' anno precedente la diagnosi.
- Terapia presuntiva per esposizione a casi 1i, 2i e latenti precoci nei precedenti 90 gg.
- Terapia presuntiva per esposizione a casi 1i, 2i e latenti precoci > 90 gg. se non disponibile sierologia immediata e Follow-up incerto
- Considerare terapia presuntiva per esposizione a casi latenti con VDRL \geq 1:32



Neurologie

Regimi Raccomandati

Penicillina acquosa cristallina G, 18-24 MU, somministrata 3-4 MU IV q 4h per r 10-14 gg

Alternative

Penicillina Procaine 2.4 MU/die IM + probenecid 500 mg po q6h per 10-14 gg



Neurolue

Allergia alla Penicillina

- Ceftriaxone 2 gm die IM/IV per 10-14 gg
- Possibilità di cross-allergia
- Gravidie da sottoporre a desensibilizzazione
- Altri regimi non valutati



Syphilis

Trattamento in Gravidanza

- Screening per lue alla 1° visita prenatale; ripetere VDRL al 3° trimestre o al momento del parto per soggetti a rischio o in zone ad alta prevalenza
- Terapia adeguata per lo stadio della malattia
- Alcuni esperti raccomandano una dose aggiuntiva di benzatrin penicillina, 2.4 mu IM, dopo la dose iniziale per le forme primarie, secondarie, o latenti precoci
- Management and counseling puo' essere facilitato dalla valutazione ecografica fetale per sifilide congenita nella seconda meta' della gravidanza



Reazione di Jarisch-Herxheimer

- Si manifesta 1-6 ore dopo l'inizio della terapia penicillinica, ed e' riportata con frequenza sino del 50 % in pazienti con forme primarie e secondarie
- E' presente febbre, rash, linfadenopatia, talora ipotensione.
- La reazione e' autolimitantesi e di necessita solo di antipiretici
- Il paziente in terapia va avvertito di questa possibilita'



Conclusioni

- Nuova epidemia di lue in atto in vari paesi, compresa l'Italia.
- Numero maggiori di casi tra MSM, ma in ascesa anche tra eterosessuali
- La diagnosi richiede la valutazione clinica e/o le indagini sierologiche (test treponemici + test non treponemici)
- Pencillina rimane la terapia di scelta, ed in molte situazioni le terapie alternative non sono state adeguatamente valutate, o si sono evidenziati problemi di resistenza (azitromicina)

