Investeşte în oameni !
FONDUL SOCIAL EUROPEAN
Programul Operaţional Capital Uman
Axa prioritară: **Incluziunea socială şi combaterea sărăciei**
Domeniul major de intervenţie: **Îmbunătăţirea nivelului de competenţe al profesioniştilor din sectorul medical**
Titlul proiectului: **"Sănătatea pe primul plan – pregătirea profesioniştilor din sistemul medical în judeţul Dâmboviţa"**
Beneficiar: **SPITALUL JUDEŢEAN DE URGENŢĂ TÂRGOVIŞTE**
Numărul de identificare al contractului: ***POCU/91/4/8/109746***

UNIUNEA EUROPEANĂ

Instrumente Structurale 2014-2020

INFECȚII TRANSMISIBILE SEXUAL

GHID ACTUALIZAT DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

COORDONATORI:

Dr. Alin Codruţ Nicolescu
Conf. univ. dr. Maria Magdalena Constantin
Prof. univ. dr. Virgil Pătraşcu

Spitalul Județean de Urgență Târgoviște

Editura CURTEA VECHE
Bucureşti
2023

SOCIETATEA ROMÂNĂ DE DERMATOLOGIE

UNIUNEA EUROPEANĂ

Instrumente Structurale 2014-2020

INFECȚII TRANSMISIBILE SEXUAL

GHID ACTUALIZAT DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

COORDONATORI:

Dr. Alin Codruț Nicolescu

Conf. univ dr. Maria Magdalena Constantin

Prof. univ. dr. Virgil Pătrașcu

Investește în oameni !

FONDUL SOCIAL EUROPEAN

Programul Operațional Capital Uman

Axa prioritară: **Incluziunea socială și combaterea sărăciei**

Domeniul major de intervenție: **Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical**

Titlul proiectului: **"Sănătatea pe primul plan – pregătirea profesioniștilor din sistemul medical în județul Dâmbovița"**

Beneficiar: **SPITALUL JUDEȚEAN DE URGENȚĂ TÂRGOVIȘTE**

Numărul de identificare al contractului: *POCU/91/4/8/109746*

Spitalul Judetean de Urgenta Targoviste

Editura CURTEA VECHE

București

2023

SOCIETATEA ROMÂNĂ DE DERMATOLOGIE

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
Infecţii transmisibile sexual : ghid actualizat de diagnostic şi tratament / coord.: dr. Alin Codruţ Nicolescu, conf. univ. dr. Maria Magdalena Constantin, prof. univ. dr. Virgil Pătraşcu. - Bucureşti: Curtea Veche, 2023
Conţine bibliografie
ISBN 978-606-792-063-5

I. Nicolescu, Alin Codruţ (coord.)
II. Constantin, Maria Magdalena (coord.)
III. Pătraşcu, Virgil (coord.)

616

INFECȚII TRANSMISIBILE SEXUAL

GHID ACTUALIZAT DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

București
2023

Autori:

Prof. univ. dr. Virgil Pătrașcu
Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova
Clinica Dermatovenerologie
Spitalul Clinic Județean de Urgență
Craiova

Prof. univ. dr. Simona Roxana Georgescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila”
Clinica Dermatovenerologie
Spitalul Clinic de Boli infecțioase și tropicale Dr. „Victor Babeş”
Bucureşti

CP I Dr. Vasile Benea
Clinica Dermatovenerologie
Spitalul Clinic de Boli infecțioase și tropicale Dr. „Victor Babeş”
Bucureşti

Dr. Constantin Stoian
Medic primar Dermatovenerologie
Secția Dermatovenerologie
Spitalul Municipal de Urgență Roman

Dr. Andreea Isaia
Medic primar Obstetrică-Ginecologie
Spitalul de Obstetrică și Ginecologie "Dr. Maria Burghele" Buftea
Bucureşti

Dr. Cristian-Cătălin Bucur
Medic specialist Urologie
Spitalul de Oncologie Monza
București

Asistent universitar dr. Victor Mădan
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”
Medic primar Urologie
Spitalul Universitar de Urgență Militar Central dr. „Carol Davila”
Bucureşti

CUPRINS

INTRODUCERE 7
Virgil Pătraşcu

I. SIFILISUL 11
Vasile Benea; Simona Roxana Georgescu

II. GONOREEA 47
Simona Roxana Georgescu, Vasile Benea

III. LIMFOGRANULOMATOZA VENERIANĂ 63
Virgil Pătraşcu

IV. INFECŢIILE CU *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*, SERO-TIPURILE D-K 69
Simona Roxana Georgescu, Vasile Benea

V. ŞANCRUL MOALE 81
Constantin Stoian

VI. GRANULOMUL INGHINAL 85
Constantin Stoian

VII. TRICHOMONIAZA URO-GENITALĂ 89
Virgil Pătraşcu

VIII. CONDILOAMELE ACUMINATE 95
Vasile Benea, Simona Roxana Georgescu

IX. HERPESUL GENITAL 109
Victor Mădan

X. MOLLUSCUM CONTAGIOSUM 115
Cristian-Cătălin Bucur, Victor Mădan

XI. PEDICULOZA PUBIANĂ 121
Cristian-Cătălin Bucur

XII. SCABIA 125
Virgil Pătraşcu

XIII. VAGINOZELE BACTERIENE 131
Andreea Isaia

XIV. CANDIDOZELE GENITALE 139
Victor Mădan

XV. SINDROMUL DE TUMEFACŢIE SCROTALĂ (EPIDIDIMITĂ/ ORHIEPIDIDIMITĂ) 149
Cristian-Cătălin Bucur

XVI. SINDROMUL ULCERAŢIEI/ULCERAŢIILOR GENITALE 153
Simona Roxana Georgescu, Vasile Benea

XVII. SINDROMUL LIMFADENOPATIEI INGHINALE INFLAMATORII 159
Constantin Stoian

XVIII. SINDROMUL INFLAMATOR PELVIN LA SEXUL FEMININ 163
Andreea Isaia

XIX. INFLUENŢA INFECŢIILOR TRANSMISIBILE SEXUAL ASUPRA SARCINII 169
Andreea Isaia

XX. PROFILAXIA INFECŢIILOR TRANSMISIBILE SEXUAL 175
Vasile Benea, Simona Roxana Georgescu

INTRODUCERE

Virgil Pătrașcu

În pofida eficacităţii terapiei actuale pentru cele mai multe dintre infecțiile transmisibile sexual (ITS), aceste boli continuă să fie de mare actualitate din cauza incidenţei crescute, afectării cu precădere a tinerilor, marii contagiozităţi şi datorită complicaţiilor imediate sau tardive. Prezența unor ITS facilitează transmiterea altora, cum ar fi infecția HIV, și pot provoca modificări celulare care preced unele tipuri de cancere.

Este recunoscut faptul că în majoritatea ţărilor, în ultimii ani, asistăm la creşterea constantă a ITS. Vulnerabilitatea în fața ITS este determinată de factori socio-economici (sărăcie), factori culturali (vârsta primului raport sexual, reguli de igienă nerespectate etc.), biologici (vârstă) și de anumite comportamente sexuale. Grupuri deosebit de vulnerabile sunt tinerii și adolescenții, consumatorii de droguri, persoanele fără adăpost, prizonierii și imigranții. [1]

După datele OMS, în ultimii 10 ani s-a produs o creştere a frecvenţei acestor îmbolnăviri cu 10-15% pe an. Se estimează că în fiecare zi aproximativ un milion de persoane sunt infectate cu Gonococ, Chlamydia trachomatis, Treponema pallidum și Trichomonas vaginalis. Anual sunt înregistrate peste 357 de milioane de cazuri noi de infecții cauzate de aceste patru microorganisme. [1] Circa 417 milioane de persoane sunt purtătoare de virusul herpes simplex tip 2. Totuşi, incidenţa reală a ITS este greu de cunoscut, neexistând o evidenţă clară în numeroase ţări, îndeosebi în cele din lumea a III-a. Circumstanţele de risc crescut sunt războaiele, aglomerările urbane şi turismul.

Pe lângă efectele directe asupra stării de sănătate a individului, respectiv sterilitate, [2,3] patologie neonatală, cancere în sfera genitală, favorizarea infecţiei HIV, aceste afecțiuni au importantă implicaţie socială şi psiho-socială. [4,5] ITS sunt sursă de disconfort şi nelinişte pentru bolnav şi induc un sentiment de culpabilitate în relaţia cu partenerul de viaţă.

Cauzele persistenţei sau creşterii ITS sunt [6]:

- ❑ prostituţia clandestină, în absenţa oricărei urme de educaţie medicală;
- ❑ dezvoltarea turismului – aceşti microbi vagabonzi nu ţin seama de vârstă, rangul social al persoanei, după cum nu ţin seama de hotarele dintre state;
- ❑ migrarea mâinii de lucru – incidenţa ITS în rândul imigranţilor în Europa Vestică este de 30 de ori mai mare decât la populaţia autohtonă;
- ❑ urbanizarea – frecvenţa ITS este de 10 ori mai crescută în marile oraşe, comparativ cu mediul rural;
- ❑ schimbarea opticii populaţiei faţă de aceste îmbolnăviri;
- ❑ începerea precoce a vieţii sexuale, necunoaşterea sau ignorarea pericolului îmbolnăvirilor prin ITS;
- ❑ modificarea comportamentului sexual datorită anumitor elemente negative ale vieţii moderne, fiind abandonate normele etico-morale tradiţionale;
- ❑ minimalizarea fricii de boală prin accesibilitatea uşoară la antibiotice;
- ❑ existenţa de toxicomani, delicvenţi şi a altor categorii cu manifestări de patologie socială;
- ❑ degradarea condiţiilor socio-economice;
- ❑ tratarea incorectă a unui număr mare de cazuri de ITS;
- ❑ educaţia sanitară antiveneriană insuficientă;
- ❑ diminuarea atenţiei asupra pericolului ITS și asigurarea inadecvată cu resurse umane şi materiale necesare cercetării în acest domeniu (pentru standardizarea diagnosticului şi tratamentului) și reducerea activităţii de educaţie pentru sănătate.

Reducerea numărului de cazuri de ITS este posibilă prin educaţie medicală antiveneriană, supravegherea epidemiologică a populaţiei (control la angajare, investigarea serologică a donatorilor de sânge/organe și al bolnavilor spitalizaţi, examenul serologic al gravidelor în lunile III şi VIII etc.) și respectarea măsurilor privind profilaxia individuală (reducerea numărului de parteneri sexuali; evitarea contactelor sexuale întâmplătoare; folosirea sistematică a prezervativelor). O altă metodă pentru profilaxie o reprezintă vaccinarea, dar din nefericire în prezent sunt disponibile doar vaccinurile împotriva hepatitelor A și B și împotriva unor tipuri de HPV (6, 11, 16, 18, mai nou şi împotriva HPV 31, 33, 45, 52, 58).

Combaterea ITS este o problemă de stat, care presupune cunoaşterea tendinţelor evolutive ale fenomenului şi o politică bazată pe o legislaţie clară în domeniu. Consecinţele ITS asupra sănătăţii publice justifică cu prisosinţă continuarea luptei împotriva acestor afecţiuni.[7]

Responsabilitatea privind educaţia medicală antiveneriană revine nu numai personalului medical din domeniul dermato-venerologie, ci şi medicului de familie, medicului şcolar, comisiilor de luptă anti SIDA, serviciilor de planificare familială etc. Pentru obţinerea de rezultate bune, educaţia medicală trebuie să fie continuă, orientată în special spre grupele de risc. Persoanele aparţinând acestor grupe trebuie să primească, într-un limbaj corespunzător nivelului lor cultural, informaţii privind modul de transmitere a ITS, metodele de protecţie, primele manifestări clinice ale acestor boli, importanţa prezentării precoce pentru tratament corect, pericolul autotratării, importanţa tratării sursei de îmbolnăvire şi a contacţilor.

S-a observat că nivelul scăzut de cultură medicală reprezintă un factor de risc pentru ITS, inclusiv pentru infecţia HIV. De aici se desprinde importanţa acţiunii "Educaţia pentru sănătate" în cadrul învăţământului.

Asistăm azi la mobilizarea generală anti-SIDA, dar cu mijloace inegale, ţinând cont că aproximativ 80% din cazurile de infecţie HIV/SIDA aparţin ţărilor sărace. Pentru sporirea gradului de conştientizare asupra pandemiei HIV/SIDA, din 1988, ziua 1 decembrie este Ziua Mondială anti-SIDA, zi care concentrează eforturile împotriva acestei infecţii, din cursul unui an întreg.

În încheiere subliniem faptul că oricare afecţiune din grupul ITS trebuie percepută de către pacient ca o boală infecto-contagioasă ce trebuie tratată, nicidecum ca o boală ruşinoasă. Bolnavul trebuie educat pentru adoptarea în continuare a unui comportament sexual sigur.

Bibliografie selectivă

1. Josefina López de Munain - *Epidemiology and current control of sexually transmitted infections. The role of STI clinics*, Enferm Infecc Microbiol Clin. 2019; 37(1):45–49
2. Monika Fijak, Adrian Pilatz, Mark P. Hedger, Nour Nicolas, Sudhanshu Bhushan, Vera Michel, Kenneth S.K. Tung, Hans-Christian Schuppe, Andreas Meinhardt - *Infectious, inflammatory and 'autoimmune' male factor infertility: how do rodent models inform clinical practice?,* Human Reproduction Update, Vol.24, No.4 pp. 416–441, 2018
3. Xiao-Mei Hu, Jiang-Xia Xu, Li-Xia Jiang, Lian-Rui Deng, Zhen-Mei Gu, Xiao-Ying Xie, Hui-Cai Ji , Wei-Hua Wang, Li-Ming Li , Cheng-Nan Tian, Fang-Li Song, Shao Huang, Lei Zheng, Tian-Yu Zhong- *Design and Evaluation of a Novel Multiplex Real-Time PCR Melting Curve Assay for the Simultaneous Detection of Nine Sexually*

Transmitted Disease Pathogens in Genitourinary Secretions METHODS published: 12 November 2019 doi: 10.3389/fcimb.2019.00382
4. Ordinul ministrului sănătăţii, nr.1342/2013, pentru aprobarea metodologiei de supraveghere a infecţiilor cu transmitere sexuală
5. Collége des Enseignants de Dermato-Vénéréologie de France (CEDEF) - *Infections sexuellement transmissibles (IST)***,** Ann Dermatol Venereol, 2018 (1, March: S73-S87
6. Virgil Pătraşcu - *Boli dermatologice şi infecţii sexual-transmisibile*, ediția a V-a Editura Sitech, Craiova, 2020: 825-827
7. Guide pour la prise en charge des infections sexuellement transmissibles, Organisation mondiale de la Santé 2005

SIFILISUL

Vasile Benea, Simona Roxana Georgescu

Definiţie

Sifilisul (sinonim: *lues*) este o boală sistemică complexă cu evoluţie cronică şi cu manifestări clinice proteiforme produsă de *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*; alţi agenţi din genul *Treponema* care pot infecta omul, producând treponematozele neveneriene, sunt *Treponema pallidum* subsp. *pertenue* (pianul), *Treponema pallidum* subsp. *endemicum* (sifilisul endemic) şi *Treponema carateum* (pinta sau carate).[1] Din punct de vedere morfologic toate cele patru subspecii sunt identice; pot fi diferenţiate doar pe baza epidemiologiei, a manifestărilor clinice, a modului de transmitere şi a tehnicilor de secvențiere genică.[2]

Epidemiologie

Sifilisul este una dintre cele mai frecvente infecţii transmisibile sexual. Se apreciază că în fiecare an pe glob se înregistrează aproximativ 6 milioane de cazuri noi de sifilis în grupa de vârstă 15-49 de ani, [3] majoritatea în regiunile subdezvoltate, unde sifilisul rămâne endemic. Cea mai mare incidență a sifilisului este întâlnită în Africa. Începând cu anul 2000 s-a înregistrat o creștere a incidenței sifilisului în Vestul Europei, Statele Unite și China, în special în rândul MSM (*men who have sex with men*). [4] În Statele Unite, în 2018 au fost raportate 115.045 cazuri de sifilis (cu o incidenţă de 35 la 100.000 locuitori), dintre care 35.063 de sifilis primar și secundar (incidenţă de 10,8 la 100.000 locuitori). [5] Numărul de cazuri raportate este în creștere, fiind cu 81% mai mare decât în 2014; de asemenea, incidența este în creștere și la femei (s-a dublat între 2014 și 2018). 54% din cazuri sunt înregistrate la MSM, 42% dintre aceștia fiind coinfectați cu HIV. [6] În anul 2018 în Uniunea Europeană au fost raportate 32.297 de cazuri, corespunzând unei incidenţe de 7 la 100.000 locuitori [7]; 90% din cazuri au fost înregistrate la bărbați și 69% la MSM. În România în 2018 au fost

raportate 639 cazuri, cu o incidenţă de 3,26 la 100.000 locuitori) [8]; dintre acestea, 470 au fost de sifilis recent (incidenţă de 2,39 la 100.000 locuitori).

Sifilisul *se transmite* prin contactul direct al mucoaselor sau al unei soluţii de continuitate tegumentare cu o leziune contagioasă. Transmiterea este preponderent sexuală (inclusiv oro-genitală şi ano-rectală) şi rareori prin sărut, prin contactul tegumentelor cu o leziune contagioasă, prin inoculare directă accidentală (de exemplu la personalul medical), transplacentar (sifilisul congenital) sau prin transfuzii cu sânge contaminat (*T pallidum* nu supravieţuieşte mai mult de 24-48 de ore în condiţiile normale de stocare a sângelui). Infecţiozitatea este maximă în perioada iniţială a bolii, atunci când există leziuni active (şancru primar, plăci mucoase, *condyloma latum*), scăzând lent în timp[1]; practic bolnavul nu mai este contagios după o perioadă de evoluţie de 4 ani (fac excepţie gravidele care pot infecta fătul *in utero* şi transfuziile cu sânge proaspăt).

Se apreciază că probabilitatea ca o persoană care a avut un contact sexual cu un bolnav cu sifilis infecţios să facă sifilis este de aproximativ 33-50%. [9] Factorii de risc includ parteneri sexuali multipli sau anonimi, consumul de droguri (inclusiv alcool), neutilizarea măsurilor profilactice (prezervativ etc.), sexul comercial, vârsta sub 29 de ani, istoric de încarcerare, status socio-economic precar, nivel de educație redus etc. [10]

Etiologie

Agentul etiologic al sifilisului, identificat în 1905 de către Schaudinn şi Hoffmann, este *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* (din greacă: *trepo* – a se răsuci, *nema* – fir/filament; latină *pallida* – palidă). *T. pallidum* este o bacterie spiralată aparţinând clasei spirochetelor, de 5-20/0,25 µm, microaerofilă, cu creştere lentă (se divide la un interval de 30-33 de ore), cu morfologie şi motilitate caracteristice, care permit identificarea sa prin tehnici de microscopie în câmp întunecat. Nu creşte pe medii de laborator, se reproduce foarte puţin pe culturi tisulare şi poate fi inoculată la animale (primate superioare şi iepure). Pentru evidenţierea în probele biologice sunt necesare tehnici de coloraţie specială (de exemplu impregnarea argentică) sau tehnici de amplificare genică (PCR).

Fiziopatologie

După câteva ore de la inoculare treponemele ajung în ganglionii regionali şi de aici în circulaţia sistemică, producând o spirochetemie precoce, în această perioadă putând fi invadat orice organ.

Clasic, evoluţia sifilisului poate fi împărţită în perioada de incubaţie, sifilisul primar, sifilisul secundar, sifilisul terţiar şi sifilisul latent. [1,9,10] Evoluţia bolii este rezultatul interacţiunii dintre factorii *T. pallidum* şi factorii gazdei; în această interacţiune se pare că răspunsul imun are un rol crucial. Organismul uman dezvoltă un răspuns imun celular intens, modificările inflamatorii care apar secundar fiind responsabile de manifestările clinice. Prezenţa redusă a proteinelor şi a lipoproteinelor la nivelul membranei externe a *T. pallidum* permite acesteia să scape mecanismelor imune; în plus, variaţiile antigenice au condus la selectarea unor tulpini rezistente la fagocitoză. În sifilisul tardiv netratat există rezistenţă faţă de reinfecţie (inocularea treponemelor nu se însoţeşte de apariţia şancrului); această rezistenţă la reinfecţie, care nu este totuşi absolută, este mediată umoral şi celular. Sifilisul congenital nu conferă imunitate faţă de reinfecţie. De asemenea, în infecţia sifilitică corect tratată nu există rezistenţă faţă de reinfecţie.

Modificarea ***histopatologică*** caracteristică pentru sifilis este reprezentată de endarterita obliterantă (care rezultă din proliferarea celulelor endoteliale şi a fibroblastelor), prezentă în toate stadiile evolutive ale bolii; în jurul vaselor este prezent un intens infiltrat inflamator în care predomină plasmocitele. Uneori treponemele pot fi identificate (impregnare argentică, imunofluorescenţă, imunoperoxidare, PCR etc.) în fagocitele din infiltrat.

Aspecte clinice

Multiplicarea bacteriilor se produce preferenţial la nivelul locului de intrare, determinând apariţia ***şancrului primar*** după o perioadă de incubaţie de 21 de zile (3-90 de zile) de la inoculare. Clasic, leziunea din ***sifilisul primar*** apare ca o papulă roşietică, nedureroasă, care se erodează rapid şi se indurează, lăsând o ulceraţie nedureroasă, cu margini nete, uneori ridicate, ferm-elastice (în mod caracteristic de consistenţă cartilaginoasă – *ulcus durum*), diametrul de 0,5-3 cm şi cu fundul curat, neted de culoare roşietică. Treponemele pot fi identificate în secreţiile recoltate de la nivelul leziunilor. De obicei şancrul primar este unic, dar, mai ales la bolnavii HIV-pozitivi, pot fi întâlnite leziuni multiple; numărul şi mărimea leziunilor (ca şi durata perioadei de incubaţie) depind de numărul treponemelor inoculate, de statusul imun al gazdei, tratamentul antibiotic intercurent şi de supra-infectarea leziunilor. În multe cazuri aspectul este atipic, iar uneori şancrul poate lipsi. La bărbaţi şancrul este *localizat* mai frecvent la nivelul organelor genitale externe, iar la femei la nivelul vulvei, colului uterin sau al perineului;

uneori poate apărea pe buze sau mucoasele oro-faringiană sau ano-rectală. Foarte rar poate fi întâlnit pe degete (în special la personalul medical) sau în orice altă regiune. La un interval de 1-4 săptămâni de la apariţia şancrului pot fi detectaţi şi anticorpii antitreponemici serici. Şancrul se însoţeşte de *adenopatie loco-regională,* de obicei bilaterală; în mod caracteristic ganglionii sunt ferm-elastici, nedureroşi, conglomerați, fără tendinţă la supuraţie. Se vindecă spontan după 3-6 săptămâni (1-12 săptămâni); uneori poate coexista cu leziuni de sifilis secundar. Trebuie *diferenţiat* mai ales de leziunile de herpes simplex, şancru moale, limfogranulomatoza veneriană, donovanoză, balanita erozivă circinată, şancrul scabios, aftele genitale, boala Behçet, sindromul Reiter, eritemul fix postmedicamentos, leziunile traumatice suprainfectate, carcinomul spinocelular etc. Sifilisul trebuie avut în vedere în diagnosticul diferenţial al oricărei ulceraţii genitale.

După o perioadă asimptomatică cuprinsă între 2 şi 8 săptămâni urmează faza secundară. ***Sifilisul secundar*** se caracterizează prin multiplicarea şi diseminarea treponemelor; fără tratament durează până când organismul gazdei dezvoltă un răspuns imun suficient de puternic pentru a putea controla multiplicarea treponemelor. Manifestările din această perioadă sunt multiple şi proteiforme. [1,11-14] Cele mai cunoscute sunt *erupţiile cutaneo-mucoase* care încep să apară la aproximativ 6 săptămâni (2-12 săptămâni) de la producerea infecţiei şi au intensitatea maximă după 3-4 luni; sunt întâlnite la 75-100% dintre bolnavi. Leziunile cutanate apar în valuri, sunt de tip macular (*rozeola*), papulos, papulo-scuamos, pustulos sau combinaţii ale acestora, de culoare roză sau roşietică, nepruriginoase, indurate, rotunde şi cu distribuţie simetrică. De obicei încep să apară pe trunchi şi rădăcina membrelor şi sunt mai accentuate la nivelul zonelor de flexie şi palmo-plantar. În 25% din cazuri pot coexista cu şancrul primar rezidual. Se vindecă spontan (fără tratament persistă între câteva zile şi 12 săptămâni), de obicei fără cicatrice; pot lăsa hipo- sau hiperpigmentare reziduală. Prin afectarea foliculilor piloşi (*sifilide foliculare*) se produce alopecia, mai ales temporală sau occipitală, dar şi difuză sau în plăci (*alopecie "în luminişuri"*); alopecia se întâlnește în 4-12% din cazuri. La nivelul mucoaselor (mucoasa bucală, palat, faringe, laringe, gland sau vulvă) pot fi întâlnite, în 6-30% din cazuri, eroziuni care formează plăci rotunde de culoare alb-cenuşie, cu un halou roşietic (*plăci mucoase*). La nivelul comisurilor bucale sifilidele au aspect de papule cu eroziuni transversale. În zonele de joncţiune cutaneo-mucoasă (regiunea ano-genitală) sau în cele umede și cu temperatură crescută (pliurile interfesiere sau submamare,

rădăcina coapselor) sunt întâlnite, în 10-20% din cazuri, leziuni papulo-erozive hipertrofice, de culoare cenuşie sau roşie-aprinsă (*condyloma lata*) care sunt foarte contagioase. Pe măsură ce episoadele se repetă (25% din cazuri), erupţiile cutaneo-mucoase sunt mai puţin floride, nu mai au distribuţie simetrică, iar leziunile sunt mai infiltrate, sugerând apariţia unui răspuns imun mai eficient.

Sifilisul malign (*lues maligna*) se caracterizează prin prezența de ulcerații sau plăci necrotice ulcerate acoperite de cruste dispuse, asimetric, pe față, scalp, trunchi și extremități, însoțite de ulcerații bucale, febră, cefalee, limfadenopatie; este întâlnit mai ales la pacienții cu infecție HIV/SIDA sau cu malnutriție, diabet zaharat, abuz de alcool etc.

La 50-86% dintre bolnavi se întâlnește *limfadenopatia generalizată* (ganglioni ferm-elastici, discret măriţi, nedureroşi). Aproximativ 10-40% pot avea *leziuni oculare* (uveită – mai frecventă la bolnavii HIV-pozitivi), *osoase* (osteită, periostită), *articulare*, *renale* (sindrom nefrotic, glomerulo-nefrită prin complexe imune), *ale sistemului nervos central* (cefalee, meningism, meningită "aseptică", diplopie, vertij etc.), *pulmonare*, *gastro-intestinale*, *splenice*, *hepatice* (hepato-splenomegalie; creşterea fosfatazei alcaline, niveluri normale sau uşor crescute ale transaminazelor și bilirubinei, fără colestază) etc. Frecvent (70%) apar *semne constituţionale*: febră, astenie, anorexie, greaţă, pierdere ponderală, angină, laringită, artralgii etc.

Erupţiile cutanate din sifilisul secundar trebuie *diferenţiate* de erupţiile post-medicamentoase, de cele din pitiriazisul rozat, rubeolă, mononucleoza infecţioasă, primo-infecţia HIV (sindromul retroviral acut), eritemul polimorf, *pityriasis rubra pilar*, micozele cutanate etc. Diagnosticul diferenţial al *condyloma lata* va fi efectuat cu vegetaţiile veneriene, *molluscum contagiosum*, hemoroizii externi, pemfigusul vegetant etc., iar cele de la nivelul scalpului cu alopecia areata idiopatică, pilomicoze etc. Pe de altă parte, deoarece sifilisul poate simula o mare parte dintre afecţiunile cutanate, trebuie avut în vedere în diagnosticul diferenţial al erupţiilor cutanate şi/sau mucoase de etiologie neprecizată, mai ales dacă sunt însoţite de adenopatie generalizată sau dacă apar la un bolnav cu comportament sexual riscant.

Sifilisul latent este definit ca acea fază a bolii în care testele treponemice specifice sunt pozitive, manifestările clinice sunt absente, iar lichidul cefalo-rahidian şi radiografia cardio-pulmonară sunt normale; totuşi, şi în această perioadă boala poate evolua. Netratat, sifilisul latent poate *evolua* spre vindecare spontană (60%), spre sifilis terţiar sau poate persista

tot restul vieţii. Se împarte în două faze: *sifilisul latent recent* şi, respectiv, sifilisul latent tardiv. În prima fază, care durează un an, pot apărea recidive infecţioase, în special cutaneo-mucoase. Sunt consideraţi ca având sifilis latent recent acei bolnavi care în anul precedent au avut: o seroconversie probată cu documente; o creştere de cel puţin patru ori a titrului testelor netreponemice; manifestări clinice de sifilis primar şi/sau secundar; un partener sexual cu sifilis primar, secundar sau latent recent. Cei care nu întrunesc aceste criterii vor fi consideraţi ca având sifilis latent tardiv. *Sifilisul latent tardiv* se caracterizează prin rezistenţă faţă de reinfecţie şi faţă de recidivele infecţioase şi prin lipsa de contagiozitate; totuşi, şi în această perioadă sifilisul poate fi transmis prin transfuzii şi de la gravidă la fătul *in utero*. Pacienții la care durata de evoluție a infecției nu poate fi determinată sunt încadrați în categoria de *sifilis latent de durată nedeterminată* și vor fi investigați și tratați ca având sifilis latent tardiv.

Sifilisul terţiar apare, la aproximativ o treime dintre bolnavii netrataţi, după o perioadă de evoluţie cuprinsă între 2 şi 50 de ani. [1,9,10,14] Se clasifică în sifilis terţiar benign (cutanat, osos şi visceral), sifilis cardio-vascular şi sifilis nervos.

Sifilisul terţiar benign apare de obicei la 3-10 ani de la infectare. Leziunile tipice sunt reprezentate de tuberculi şi de gome.

Sifilisul terțiar cutanat apare la aproximativ 16% dintre pacienții cu manifestări clinice tardive.

Sifilidele nodulare (tuberculoase) sau *nodulo-ulcerative* sunt de culoare roşie-arămie sau brun-roșietică, cu diametrul de câţiva milimetri, nedureroase, de obicei grupate (plăci sau placarde cu evoluţie excentrică, uneori cu aspect arciform sau serpiginos, cu margini active şi vindecare centrală) şi localizate îndeosebi pe faţă şi membre; pot fi uscate sau ulceroase. Trebuie diferenţiate mai ales de tuberculoza verucoasă, de lepră şi de sarcoidoză.

Gomele, expresie a unui proces proliferativ reactiv, sunt reprezentate de mase inflamatorii care, în faza de stare, sunt constituite dintr-o zonă centrală necrotică, amorfă, înconjurată de ţesut granulomatos. Principalele complicaţii sunt reprezentate de distrugerile locale; se vindecă cu cicatrice retractile. Gomele pot apărea la nivelul oricărui organ sau ţesut. Se întâlnesc mai frecvent la nivelul ţesuturilor subcutanat (îndeosebi pe gambe, unde se fistulizează, lăsând ulceraţii cu margini tăiate drept, de culoare roşie-arămie şi fundul curat) sau submucos (palat, faringe, limbă, septul nazal, laringe, stomac, genital etc; se pot complica cu perforaţii). Localizarea hepatică a

gomelor produce febră şi durere epigastrică; poate evolua spre ciroză. La nivelul sistemului osteo-articular determină periostită, osteită (cu leziuni distructive şi dureri profunde, insuportabile, care se accentuează în mod caracteristic în timpul nopţii). Gomele trebuie diferenţiate mai ales de alte leziuni granulomatoase (gome tuberculoase, micoze profunde, vasculite etc.), carcinoame spinocelulare ulcerate, tumori conjunctive, de limfoame cutanate etc.

Sifilisul cardio-vascular apare după 10-25 de ani de la infecţie în aproximativ 10% din cazurile netratate. Ca urmare a procesului de endarterită obliterantă care afectează *vaso vasorum* ale aortei se produce necroza mediei cu distrugerea fibrelor elastice şi apariţia de anevrisme (în special pe aorta ascendentă), insuficienţă aortică sau boală coronariană.

Deoarece *sistemul nervos* poate fi afectat în cursul fazei septicemice, manifestările neurologice pot apărea în orice fază a bolii. De aceea ***neurosifilisul*** trebuie împărţit în sifilis nervos acut şi sifilis nervos tardiv.

Sifilisul nervos acut este prezent la 8-40% dintre bolnavii netrataţi. Manifestările clinice includ meningita sifilitică acută (febră, cefalee, greaţă, fotofobie, meningism sau meningită bazilară cu afectarea tipică a nervilor cranieni III, VI, VII şi VIII) sau sifilisul meningo-vascular (sindrom de accident vascular cu convulsii).

Sifilisul nervos tardiv poate fi asimptomatic sau simptomatic. *Sifilisul nervos tardiv asimptomatic*, forma cea mai frecventă de neurosifilis şi care precede sifilisul nervos tardiv simptomatic, este prezent la 15% dintre bolnavii asimptomatici; diagnosticul este stabilit pe baza modificărilor LCR. *Sifilisul nervos tardiv simptomatic* apare la aproximativ 5% dintre bolnavii netrataţi; în funcţie de modificările anatomo-patologice poate fi meningo-vascular sau parenchimatos (adeseori pot coexista ambele tipuri de modificări). În neurosifilisul *meningo-vascular*, care apare la 5-10 ani de la infecţie, sunt afectate prin procesul de endarterită obliterantă vasele mici ale meningelor, creierului şi măduvei spinării, producându-se multiple mici zone de necroză. Ca urmare pot apărea hemipareză sau hemiplegie, convulsii generalizate sau focale, afazie, deficite neurologice progresive prin distrugerea gradată a ţesutului nervos etc. În neurosifilisul *parenchimatos* se produce un proces de distrugere a neuronilor, în principal din cortex; clinic se manifestă prin pareză generală progresivă (afectare corticală) sau *tabes dorsalis* (afectarea măduvei spinării, cu demielinizarea cordoanelor posterioare şi a rădăcinilor posterioare ale ganglionilor spinali). *Paralizia generală progresivă*, care apare la 15-20 de ani de la infecţie se caracterizează

prin tulburări de personalitate (labilitate emoţională, iritabilitate, paranoia), de afect (nepăsători în aparenţă), senzoriale (halucinaţii, depresie sau megalomanie), de intelect (scăderea capacităţii de memorie recentă, demenţă etc.), de vorbire (dizartrie) etc. *Tabesul dorsal* se manifestă clinic prin ataxie locomotorie, tulburări oculare (pupile Argyll Robertson – pupilă mică, neregulată, care se acomodează la privirea de aproape dar nu reacţionează la stimulii luminoşi şi dureroşi), dureri fulgurante, pierderea simţurilor vibratoriu, de poziţie, de durere profundă şi de temperatură, hipo- sau areflexie, tulburări funcţionale ale vezicii urinare (retenţie urinară, incontinenţă), impotenţă, incontinenţă pentru materiile fecale, modificări trofice degenerative articulare (artropatia Charcot) etc.; apare la 25-30 de ani de la infectare.

Manifestările neurologice din sifilis trebuie diferenţiate de cele care apar în bolile neurologice degenerative, de cele din bolile inflamatorii cronice (de exemplu meningita din tuberculoză, infecţii fungice, parazitoze; tumori; hematoame subdurale; boala Alzheimer; scleroza în plăci; alcoolismul cronic etc.), din bolile vasculare care afectează sistemul nervos central etc. Pe de altă parte, deoarece sifilisul poate simula orice afecţiune neurologică, acesta trebuie avut în vedere în diagnosticul diferenţial al manifestărilor neurologice care nu pot fi explicate printr-o altă cauză.

O formă particulară de neurosifilis este reprezentată de ***otita sifilitică*** [15]; aceasta poate apărea în orice fază a bolii, de obicei este unilaterală şi se manifestă prin surditate senzori-neurinală unilaterală, sindrom Meniere şi tinitus.

Sifilisul ocular poate apărea în orice fază de evoluție a sifilisului, izolat sau în asociere cu manifestări neurologice. Principala manifestare este uveita (panuveită, uveita anterioară sau posterioară); alte manifestări posibile sunt episclerita, vitrita, retinita, papilita, keratita interstițială, necroza retiniană, nevrita optică, dezlipirea de retină etc. [16]

Pacienții cu ***sifilis şi infecţie HIV/SIDA*** reprezintă o categorie specială. Sifilisul creşte riscul de a fi infectat cu HIV şi de a transmite infecţia HIV. Bolnavii cu infecţie HIV/SIDA şi sifilis pot avea manifestări clinice mai grave (șancre multiple, sifilis malign etc.) sau atipice, un risc mai mare de afectare neurologică (în special în faza de sifilis recent) și de complicații neurologice, o evoluţie mai rapidă spre faza terţiară şi un răspuns terapeutic mai puţin bun (eşec terapeutic în 4% din cazuri). [17] Factorii de risc de afectare neurologică sunt un titru VDRL/RPR mai mare de 1:32, CD4 sub 350/ml și lipsa tratamentului antiretroviral. De asemenea, interpretarea serologiei poate fi dificilă.

Diagnostic

Diagnosticul sifilisului se bazează pe anamneză, manifestările clinice, datele epidemiologice şi pe metode de laborator. Deoarece *T. pallidum* nu poate fi cultivată *in vitro*, diagnosticul de laborator se bazează pe tehnicile de evidențiere directă a *T. pallidum* în leziuni și pe testele serologice. [18-20]

Ultramicroscopia directă în câmp întunecat permite **diagnosticul direct** şi imediat al sifilisului recent (şancru primar, plăci mucoase, *condyloma latum* etc) şi al sifilisului congenital recent cu manifestări cutaneo-mucoase. Este utilă mai ales pentru diagnosticul sifilisului primar în perioada în care reacțiile serologice sunt negative. Pătrunderea oblică a luminii permite vizualizarea *T. pallidum* în exudatul lezional, care apare luminoasă, pe un fond întunecat și având morfologie și mișcări caracteristice. Necesită o experienţă deosebită pentru a putea diferenţia *T. pallidum* de celelalte treponeme nepatogene comensuale (*T. callygirum, T. genitalis* etc.) şi microorganisme spiralate (*Borellia refringens, B. balanitis* etc.) de la nivelul mucoasei genitale. Deoarece cavitatea bucală este adeseori colonizată de alte treponeme sau spirochete nepatogene, ultramicroscopia nu este indicată în diagnosticul leziunilor de la acest nivel; de asemenea, nu este indicată nici în diagnosticul leziunilor ano-rectale. Sensibilitatea acestei metode este redusă, fiind sub 50%. Atât sensibilitatea, cât şi specificitatea metodei sunt considerabil crescute prin utilizarea tehnicilor de imunofluorescenţă sau de imunoperoxidare. ***Imunofluorescenţa directă*** (*direct fluorescent antibody test, DFA*) utilizează anticorpi antitreponemici marcaţi cu fluoresceină; poate fi utilă şi pentru diagnosticul leziunilor din cavitatea bucală sau rect. ***Tehnicile de amplificare a acizilor nucleici*** (de exemplu, PCR) identifică *T. pallidum* în leziuni sau în LCR; din păcate, aceste tehnici indică numai prezenţa treponemelor, nu şi faptul că infecţia este activă sau că treponemele se replică.

De asemenea, *T. pallidum* poate fi evidenţiată şi prin **biopsie** din leziuni cu ajutorul tehnicilor de ***impregnare argentică***, cu sensibilitate și specificitate redusă sau de ***imunohistochimie*** (utilizează anticorpi împotriva antigenelor treponemice). Deşi în colorația hematoxilină-eozină *T. pallidum* nu poate fi vizualizată, modificările histo-patologice pot fi sugestive. Se descriu două modificări histo-patologice fundamentale:

1. proliferarea și tumefierea celulelor endoteliale;
2. infiltratul dermic cu limfocite și plasmocite.

În leziunile de sifilis secundar și gomatoase se poate observa un infiltrat granulomatos cu celule epitelioide și gigante.

În majoritatea cazurilor diagnosticul sifilisului se stabileşte pe baza **reacţiilor serologice**. Acestea se bazează pe evidenţierea anticorpilor anti-*T. pallidum*; au fost dezvoltate două tipuri de reacţii serologice: netreponemice şi treponemice.

Reacţiile serologice netreponemice (reaginice) evidenţiază anticorpii nespecifici netreponemici reaginici; aceştia sunt Ig G sau M îndreptate împotriva unor antigene lipoidice (cardiolipină, colesterol şi lecitină, componente normale ale celulelor umane) eliberate din celulele lezate în cursul interacţiunii dintre *T. pallidum* şi gazdă. Se utilizează un amestec purificat de cardiolipină-colesterol-lecitină. Principalele reacţii serologice netreponemice sunt reprezentate de reacţiile de fixare a complementului şi pe reacţiile de floculare.

Reacţiile de fixare a complementului sunt reprezentate de reacţia Bordet-Wassermann clasică (RBW) şi de reacţia Kolmer.

Principala *reacţie de floculare* este ***VDRL*** (*Venereal Disease Research Laboratories*); reprezintă testul netreponemic microscopic standard şi se bazează pe capacitatea anticorpilor antitreponemici din ser de a flocula o suspensie de cardiolipină-colesterol-lecitină. Prin încorporarea unor particule de cărbune sau de colorant în amestecul antigenic au fost obţinute teste care pot fi citite cu ochiul liber (*teste macroscopice*), cum ar fi ***RPR*** (*Rapid Plasma Reagin*); aceste teste sunt utilizate mai ales pentru *screening*-ul sifilisului. Rezultatul testelor netreponemice se exprimă calitativ sau cantitativ (diluția cea mai mare la care testul este încă reactiv), titrul cantitativ corelându-se cu activitatea bolii. Titrul VDRL şi RPR poate varia de la un laborator la altul.

Reacţiile serologice netreponemice sunt rapide şi ieftine, uşor de efectuat; de asemenea, deoarece titrul lor se corelează cu activitatea bolii, sunt utilizate şi pentru aprecierea stadiului evolutiv sau a răspunsului terapeutic. În sifilisul netratat titrul anticorpilor antitreponemici este maxim în sifilisul secundar şi în sifilisul latent recent, după care scade progresiv, de obicei la titruri mai mici de 1:4; la 25% dintre bolnavi testele netreponemice se pot negativa. În 2% din cazuri, mai ales în sifilisul secundar şi la gravide, poate apărea *fenomenul de prozonă* (reacţii treponemice fals negative în condiţiile unui titru foarte crescut al anticorpilor antitreponemici); de aceea, atunci când există suspiciunea de sifilis şi testele netreponemice sunt negative se recomandă repetarea acestora în diluţie.

Deoarece pot apărea *reacţii serologice fals pozitive* în numeroase boli infecţioase (hepatite, tuberculoză, malarie, infecţia HIV, mononucleoză

infecţioasă, endocardită, *yaws, pinta,* ricketsioze, limfogranulomatoză veneriană, şancrul moale etc.) sau neinfecţioase (disgamaglobulinemii; boli autoimune sau inflamatorii cronice – lupus eritematos, artrită reumatoidă, tiroidită autoimună, vasculite etc.; neoplazii; hepatopatii cronice; transfuzii sanguine multiple etc.), în sarcină, la vârstnici, imunizări recente, la utilizatorii de droguri i.v. etc. sau idiopatic (1% din populația generală), se recomandă confirmarea reacţiilor serologice netreponemice pozitive printr-un test serologic treponemic specific. În până la 40% din cazurile netratate de sifilis primar, 25% din cele de sifilis latent tardiv şi în sifilisul terțiar pot apărea reacţii serologice netreponemice *fals negative* deoarece sensibilitatea acestora este redusă în aceste faze ale bolii.

Reacţiile treponemice specifice mai vechi (de imunofluorescenţă, hemaglutinare, imobilizare etc.) sau mai recente (imunoenzimatice – *enzyme immunoassay* EIA, chemiluminiscente – *chemiluminescence immunoassay* CLIA) utilizează pentru detectarea anticorpilor antitreponemici antigene native sau recombinate ale *T. pallidum*. De obicei evidențiază anticorpi de tip IgG, însă unele pot detecta și anticorpi de tip IgM. Sunt teste calitative și se corelează doar într-o mică măsură cu activitatea bolii. Rămân pozitive toată viața, chiar și după tratamentul corect efectuat.

FTA-Abs (*Fluorescent Treponemal Antibody Absorbtion Test*) este testul standard de imunofluorescenţă indirectă şi cea mai sensibilă reacţie serologică, dar şi cea mai dificilă din punct de vedere tehnic. Este primul test serologic care se pozitivează în sifilisul primar.

TPHA (*Treponema pallidum haemagglutination assay*) şi varianta sa, MHA-TP (*microhaemagglutination assay for antibody to T. pallidum*) sunt mai uşor de efectuat decât FTA-Abs, au aceeaşi specificitate, dar sensibilitatea (cel puţin în sifilisul primar) este mai redusă; sunt testele de confirmare preferate de cele mai multe laboratoare.

Testul de imobilizare a T. pallidum (***TPI***) sau *testul Nelson* determină capacitatea anticorpilor şi a complementului de a imobiliza *T. pallidum* vii. Reprezintă testul standard faţă de care se raportează celelalte teste treponemice. Este dificil de efectuat, scump şi consumator de timp; de aceea mai este efectuat doar de câteva laboratoare de cercetare.

Sensibilitatea şi specificitatea testelor serologice treponemice *imunoenzimatice* (ELISA, PTA) sau prin *chemoluminiscenţă* sunt similare cu cele ale FTA-Abs şi TPHA.

Testele serologice treponemice sunt mai scumpe decât cele netreponemice, iar dacă sunt efectuate la persoanele cu risc scăzut de sifilis pot da

un procent ridicat de reacţii fals pozitive (cauzele principale fiind reprezentate de: infecții – boala Lyme, herpes simplex, bruceloză, mononucleoză, leptospiroză, lepră, *yaws, pinta*; boli autoimune – lupus eritematos, sclerodermie; sarcină; imunizări; droguri i.v., vârsta avansată); de aceea indicaţia lor principală este reprezentată de verificarea reacţiilor serologice netreponemice pozitive.

În mod *tradițional* (*standard screening*), pentru a crește sensibilitatea și specificitatea reacţiilor serologice, algoritmul pentru ***screening***-ul sifilisului utilizează un test netreponemic care, dacă este pozitiv, trebuie confirmat printr-un test treponemic. În prezent există tendința ca inițial să se utilizeze un test treponemic (de exemplu, imuno-enzimatic sau prin chemoluminiscență) care să fie confirmat printr-un test netreponemic (*reverse sequence screening*) sau un alt test treponemic din altă clasă decât cel utilizat inițial dacă testul netreponemic este negativ (și dacă există o anamneză sugestivă pentru sifilis). [20]

Ca şi în alte boli infecţioase, ***anticorpii antitreponemici de tip IgM*** reprezintă prima categorie de anticorpi sintetizaţi de organism în cursul infecţiei sifilitice. În afara sifilisului recent pot fi prezenţi şi în formele active de sifilis latent sau tardiv. Titrul lor scade după vindecarea postterapeutică sau spontană (dar mai lent). Datorită mărimii moleculare mari, IgM nu pot traversa bariera feto-placentară sau bariera hemato-encefalică normală; de aceea, prezenţa lor în sângele nou-născuţilor sau în LCR este relevantă pentru infecţie. Au fost elaborate mai multe tehnici de evidenţiere a anticorpilor antitreponemici de tip IgM: *FTA-Abs pentru IgM* (specificitate şi sensibilitate reduse), *FTA-Abs pentru fracţiunea 19 S a IgM* (specificitate bună, dar dificil de efectuat), *SPHA* (*solid phase haemadsorption assay*) pentru IgM, *ELISA* pentru IgM şi ***Western blot*** (specificitate de peste 90% şi sensibilitate peste 80% în sifilisul congenital, fiind cel mai performant dintre testele pentru IgM). Deşi sensibilitatea lor este departe de a fi optimă, pot fi utile pentru o mai bună interpretare a reacţiilor serologice în sifilisul congenital, sifilisul tardiv, aprecierea vindecării la bolnavii cu sifilis recent înainte de seroreversia reacţiilor netreponemice, reinfecţia bolnavilor trataţi anterior pentru sifilis etc.

Dat fiind polimorfismul manifestărilor clinice din ***sifilisul nervos***, diagnosticul poate fi foarte dificil de efectuat; de aceea, în stabilirea diagnosticului trebuie avute în vedere câteva aspecte. În primul rând, afectarea sistemului nervos este precedată întotdeauna de o perioadă de septicemie treponemică; de aceea, cu excepţia unor bolnavi cu disfuncţie

imună severă (de exemplu infecţie HIV/SIDA), diagnosticul de sifilis nervos nu poate fi stabilit fără ca reacţiile serologice treponemice (FTA-Abs, TPHA etc.) să fie pozitive. În al doilea rând, demonstrarea unui test netreponemic (VDRL, RPR) pozitiv în LCR este semn sigur de sifilis nervos, reprezentând testul standard. În al treilea rând, producerea în LCR a anticorpilor antitreponemici specifici (FTA-Abs, TPHA ≥ 1:2560) de tip IgG sau IgM este sugestivă pentru sifilisul nervos; testele treponemice în LCR sunt mai puţin specifice (pot da mai frecvent reacţii fals pozitive; IgG specifice pot fi transferate pasiv în LCR), dar sunt mai sensibile (se consideră că un test FTA-Abs negativ în LCR exclude sifilisul nervos). Pentru aprecierea corectă a producţiei locale a anticorpilor antitreponemici se pot utiliza indexul anticorpilor anti-*T. pallidum* intratecali (indexul ITPA) sau indexul TPHA. În al patrulea rând, un test PCR pozitiv în LCR stabileşte numai faptul că sistemul nervos a fost invadat, nu şi că infecţia este activă. În al cincilea rând, prezenţa unor modificări ale LCR (creşterea proteinelor peste 40 mg/dl, pleiocitoză – peste 5 mononucleare/mmc la imunocompetenți) în contextul unor manifestări neurologice care nu pot fi explicate prin altă cauză, sunt sugestive pentru sifilisul activ. Analiza LCR este recomandată pentru toți pacienții care au semne de afectare neurologică, psihiatrică, otică sau oculară indiferent de stadiul sifilisului și de statusul HIV; bolnavii HIV-pozitivi cu sifilis tardiv (10% au VDRL pozitiv în LCR); pacienții cu răspuns terapeutic inadecvat sau cu alte manifestări clinice de sifilis terțiar.

Toţi bolnavii cu sifilis trebuie testaţi şi pentru ***infecţia HIV***; dacă testul inițial este negativ, va fi repetat după o perioadă de 3 luni. Interpretarea serologiei pentru sifilis la pacienții cu infecție HIV/SIDA poate fi dificilă, mai ales datorită reacţiilor fals pozitive (titruri foarte mari care nu scad după tratamentul adecvat), fals negative (mai ales în faza finală a infecţiei HIV) sau dubioase; de aceea, la bolnavii cu date epidemiologice sau clinice sugestive pentru sifilis, dar cu serologie negativă este necesară efectuarea unor investigaţii suplimentare (ultramicroscopie, biopsie, PCR etc.).

De asemenea, în funcție de datele obținute la anamneză și examenul clinic, pacienții cu sifilis vor fi investigați și pentru alte ITS.

Tratament

Antibioticul de elecţie utilizat în tratamentul sifilisului este penicilina. Introdusă în tratamentul sifilisului în 1943, [21] datorită eficacităţii terapeutice spectaculoase, relativei uşurinţe în administrare, rarităţii reacţiilor

adverse severe şi a duratei scurte a tratamentului, penicilina a reuşit să înlocuiască într-un scurt interval de timp preparatele arsenicale şi de bismut care aveau dezavantajele unei toxicităţi mari şi a unei administrări îndelungate (de regulă de ordinul anilor). În ciuda unei utilizări îndelungate sensibilitatea *T. pallidum* faţă de penicilină a rămas neschimbată în timp. [22-26] De aceea penicilina reprezintă în continuare antibioticul de elecţie pentru tratamentul sifilisului în toate fazele evolutive şi etalonul în funcţie de care este apreciată activitatea antitreponemică a altor antibiotice.

Activitatea bactericidă a penicilinei este mediată de legarea ireversibilă a acesteia de PBP (*Protein Binding Penicillin*), transpeptidaze necesare pentru sinteza peretelui bacterian. Deoarece *T. pallidum* se divide lent (la 30-33 de ore în sifilisul recent), nivelul treponemicid al penicilinei (de cel puţin 0,03 UI/ml) trebuie menţinut 10-15 zile (cel puţin 7) în sifilisul recent şi 21-30 de zile în sifilisul tardiv. În majoritatea ţărilor s-a optat pentru utilizarea benzatinpenicilinei în tratamentul sifilisului; datorită solubilității extrem de scăzute aceasta este hidrolizată în penicilina G și eliberată lent de la nivel muscular, asigurându-se niveluri serice treponemicide pentru o perioadă relativ lungă de timp. Astfel, este necesar un număr redus de injecţii iar, în cazul bolnavilor dificili, se poate asigura sterilizarea epidemiologică printr-o singură injecţie administrată în momentul precizării diagnosticului. Pe de altă parte, benzatinpenicilina nu poate asigura niveluri treponemicide în LCR; de aceea nu este indicată în tratamentul sifilisului nervos.

Scopul tratamentului în sifilisul recent este de a vindeca leziunile (în cazurile simptomatice), de a întrerupe transmiterea sexuală şi de a preveni apariţia complicaţiilor tardive. În sifilisul tardiv (mai ales în sifilisul nervos şi cardio-vascular) acesta este în primul rând de a preveni apariţia şi evoluţia complicaţiilor severe şi, eventual, de a asigura vindecarea. [22-26]

Tratamentul sifilisului conform Ghidului de diagnostic și tratament al ITS în România este prezentat [25] în tabelul I.1. Bolnavii cu alergie la peniciline vor fi trataţi cu tetraciclină sau doxiciclină (tabelul I.1); complianţa este mai bună pentru doxiciclină. Eritromicina, a cărei eficienţă este mai redusă, nu se va folosi decât în cazul în care bolnavii au alergie sau intoleranţă la penicicline şi/sau cicline, tratamentul poate fi controlat şi există certitudinea urmăririi postterapeutice.

Experienţa clinică cu alte antibiotice este redusă. Spectrul de activitate antibacteriană şi proprietăţile farmacocinetice sugerează că *ceftriaxona* poate

fi eficientă, dar experienţa clinică este redusă şi nu pot fi apreciate eventualele eşecuri tardive. [20,27] În doză unică (de exemplu pentru uretrita gonococică) poate asigura tratamentul abortiv al sifilisului în perioada de incubaţie. Dozele optime şi durata tratamentului sifilisului recent cu ceftriaxonă nu au fost stabilite, dar se pare că administrarea a 1 g i.m. sau i.v. pe zi timp de 10 zile este suficientă pentru a vindeca infecţia recentă. *Azitromicina*, în doză unică de 2 g sau de 500 mg p.o. pe zi, timp de 10 zile poate reprezenta o alternativă terapeutică în sifilisul recent, dar experienţa este redusă; de asemenea, este posibil ca doza unică de 1 g p.o. (din infecţiile genitale joase necomplicate cu *Chl. trachomatis*) să asigure vindecarea sifilisului în perioada de incubaţie. Însă, apariția și răspândirea de tulpini de *T. pallidum* rezistente la azitromicină limitează utilizarea acesteia, chiar și la pacienții cu alergie la penicilină. [28]

În cursul tratamentului antisifilitic pot apărea o serie de **reacţii adverse** [20,29]; unele pot fi locale (dermita livedoidă şi gangrenoasă Nicolau, durere, infiltraţii nodulare – în special la preparatele depôt etc.), în general de mică importanţă, altele sunt sistemice; acestea din urmă pot fi nealergice (reacţia Jarisch-Herxheimer, reacţia Hoigné, paradoxul terapeutic Wile) sau alergice (majoritatea IgE-mediate).

Reacţia Jarisch-Herxheimer este o reacţie sistemică care apare la 1-2 ore de la începerea tratamentului cu antibiotice eficiente (în special cu penicilină). Poate apărea în orice stadiu al bolii (10-25%), dar este mult mai frecventă în sifilisul secundar (70-90%). Se caracterizează prin debut brusc cu febră, frison, mialgii, cefalee, astenie, tahicardie, hiperventilaţie, vasodilataţie cu flushing, uneori cu accentuarea leziunilor sifilitice etc. Se corelează cu eliberarea din treponeme a unei substanţe pirogene termostabile. Nu are consecinţe deosebite (cu excepţia gravidelor, sifilisului cardio-vascular şi nervos) şi durează 12-24 de ore, evoluţia fiind autolimitantă. Bolnavii trebuie preveniţi asupra posibilităţii apariţiei sale. Nu există un tratament cu eficienţă dovedită care să prevină în mod eficient apariţia reacţiei Jarisch-Herxheimer. Se recomandă tratamentul cu antiinflamatorii nesteroidiene; reacţia Jarisch–Herxheimer nu este o contraindicaţie pentru continuarea tratamentului cu peniciline. La bolnavii cu sifilis nervos sau cardio-vascular şi la gravide, la care reacţia poate avea consecinţe catastrofice, se poate asocia prednison în doze medii pentru minimalizarea acestora.

Tratamentul formelor speciale

Tratamentul sifilisului nervos pune probleme deosebite. Sistemul nervos central este invadat frecvent (30-40%) încă din fazele iniţiale ale bolii, dar acest fapt nu prezice apariţia complicaţiilor neurologice tardive sau a eşecului terapeutic [30]. Tratamentul de elecţie al sifilisului nervos este reprezentat de penicilina G cristalină administrată i.v. sau în perfuzie continuă (tabelul I.1) [20,22-26,31]; chiar şi cu acest tratament au fost înregistrate eşecuri terapeutice, mai ales la bolnavii cu infecţie HIV/SIDA. Pentru celelalte antibiotice fie există o experienţă redusă, fie au fost înregistrate eşecuri terapeutice (de exemplu cu ceftriaxonă la bolnavii HIV-pozitivi). [27]

Tratamentul sifilisului nervos asimptomatic previne apariţia sifilisului nervos simptomatic. Manifestările clinice de neurosifilis, odată apărute nu sunt influenţate de tratament; alteori, ca şi în sifilisul cardio-vascular, tratamentul antisifilitic se însoţeşte de agravarea simptomatologiei (paradoxul terapeutic Wile). Complementar pot fi utilizate antipsihotice (pentru paralizia generală progresivă), carbamazepină sau analgezice (în *tabes dorsalis*).

Tratamentul sifilisului cardio-vascular este acelaşi ca şi pentru sifilisul tardiv. Unii experţi recomandă utilizarea schemelor terapeutice din sifilisul nervos.

La *copiii* depistaţi cu serologie pozitivă după perioada neonatală trebuie efectuată o puncţie lombară pentru a exclude sifilisul nervos; de asemenea trebuie investigată mama pentru a diferenţia între sifilisul congenital şi sifilisul dobândit. Copiii cu sifilis dobândit şi fără afectare nervoasă vor fi trataţi cu benzatinpenicilină (50.000 UI/kg, nu mai mult de 2.400.000 UI) într-un număr de doze în conformitate cu stadiul evolutiv (similar cu tratamentul sifilisului la adulţi). [32]

Tratamentul *gravidelor cu sifilis* va fi efectuat cu peniciline (tabelul I.1) în conformitate cu stadiul evolutiv al bolii. [22,26] În cazul gravidelor cu alergie bine documentată la peniciline stabilirea conduitei terapeutice este dificilă. Deoarece penicilinele reprezintă singurul tratament eficient al sifilisului în sarcină, majoritatea experţilor recomandă desensibilizarea p.o sau i.v. la penicilină, dar pentru aceasta sunt necesare condiţii de terapie intensivă. Tratamentul cu eritromicină, utilizat anterior, se asociază cu o rată inacceptabilă de eşecuri terapeutice, fapt care face ca eritromicina să fie considerată ca ultimă soluţie în tratamentul sifilisului la gravide. Caracteristicile farmacologice, studiile pe iepuri cu sifilis şi experienţa

Tabelul I.1. Tratamentul sifilisului.25

Sifilisul recent (primar, secundar, latent recent)	Benzatinpenicilină, două prize a 2.400.000 U.I. i.m. la interval de o săptămână. Alternativă: procainpenicilină, 1.200.000 U.I. i.m. pe zi, 10-14 zile. Alergie la peniciline: – doxiciclină, 100 mg p.o. de 2 ori pe zi, 15 zile, sau – tetraciclină, 500 mg p.o. de 4 ori pe zi, 15 zile, sau – eritromicină, 500 mg p.o. de 4 ori pe zi, 15 zile, sau – azitromicină, 2 g în doză unică sau 500 mg p.o. pe zi, 10 zile.
Sifilis latent tardiv şi sifilis terţiar (cu excepţia neuro-sifilisului)	Benzatinpenicilină, trei prize a 2.400.000 U.I. i.m. la interval de o săptămână. Alternativă: procainpenicilină, 1.200.000 U.I. i.m. pe zi, 21 de zile. Alergie la peniciline: – doxiciclină, 100 mg p.o. de 2 ori pe zi, 4 săptămâni, sau – tetraciclină, 500 mg p.o. de 4 ori pe zi, 4 săptămâni, sau – eritromicină, 500 mg p.o. de 4 ori pe zi, 4 săptămâni.
Neurosifilis	Tratament de elecţie: penicilina G, 3-4.000.000 UI i.v. la 4 ore (sau în perfuzie continuă), 10-21 de zile plus benzatinpenicilină, trei prize a 2.400.000 U.I. i.m. la interval de o săptămână. Alternative: – procainpenicilină, 2.400.000 U.I. i.m. pe zi plus probenecid, 500 mg p.o. de 4 ori pe zi, 10-21 de zile – ceftriaxonă, 1-2 g i.v. sau i.m. pe zi, 10-14 zile plus benzatinpenicilină trei prize a 2.400.000 U.I. i.m. la interval de o săptămână, la terminarea tratamentului. Alergie la peniciline: doxiciclină, 100 mg p.o. de 2 ori pe zi, 28-30 de zile
Copii (sifilis dobândit)	Benzatinpenicilină, 50.000 UI/kg (doza maximă de 2.400.000 UI) pe priză (număr de prize în funcţie de stadiul bolii, similar cu tratamentul sifilisului la adulţi)

Gravide	Tratament cu peniciline în funcţie de stadiul evolutiv. Alergie la peniciline: - desensibilizare şi tratament cu peniciline, sau - eritromicină, 500 mg p.o. de 4 ori pe zi, 15 zile (30de zile în sifilisul tardiv), sau - azitromicină, 500 mg p.o. pe zi, 10 zile (sifilisul recent).
Infecţia HIV/SIDA	Bolnavi fără afectarea sistemului nervos: benzatinpenicilină, trei prize a 2.400.000 U.I. i.m. la interval de o săptămână. Afectarea sistemului nervos: tratament pentru neurosifilis

N.B.:

1. Din cauza eficienței limitate, eritromicina nu mai este menționată în recomandările din Ghidul OMS și Ghidul CDC.
2. Azitromicina nu este menționată în recomandările din Ghidul CDC.

limitată în infecţia sifilitică la om recomandă ceftriaxona drept o alternativă utilă; totuşi, există date contradictorii privind eficienţa în sifilis (mai ales la bolnavii HIV-pozitivi) şi nu este indicată la gravidele cu forme severe de alergie la penicilină. Din cauza posibilelor reacţii adverse la mamă sau făt, tetraciclina, doxiciclina, eritromicina estolat şi cloramfenicolul nu trebuie folosite pentru tratamentul sifilisului la gravide. Gravidele tratate pentru sifilis trebuie monitorizate cu atenţie (vezi sifilisul congenital).

Bolnavii HIV-pozitivi sunt tratați potrivit aceloraşi scheme terapeutice. [33]

Monitorizare post tratament

Aprecierea eficacităţii tratamentului sifilisului este îngreunată şi de absenţa unor *criterii de vindecare* bine definite. Vindecarea clinică presupune remiterea semnelor clinice de boală şi absenţa recidivelor sau a complicaţiilor precoce sau tardive. Vindecarea serologică (negativarea reacţiilor serologice netreponemice după tratament – *seroreversie*) este dificil de definit deoarece titrul reacţiilor netreponemice poate scădea şi fără tratament în sifilisul tardiv. Totuşi, evoluţia titrului reacţiilor netreponemice este un criteriu important în urmărirea postterapeutică a bolnavilor, atât pentru aprecierea vindecării, cât şi pentru reluarea tratamentului. Vindecarea biologică (eradicarea treponemelor din organism) poate fi apreciată indirect, prin intermediul reinfecţiilor. Spre deosebire de perioada tratamentului cu bismut sau arsenic, în care erau extrem de rare (deoarece acestea nu puteau

asigura eradicarea infecţiei), după introducerea penicilinoterapiei reinfecţiile sunt întâlnite frecvent. Eşecurile terapeutice (persistenţa, progresia sau reapariţia manifestărilor clinice; creşterea de peste 4 ori a titrului reacţiilor netreponemice) sunt extrem de rare.

Postterapeutic bolnavii vor fi urmăriţi clinic şi serologic (reacţii netreponemice cantitative) la fiecare 3 luni în primul an şi apoi la fiecare 6 luni timp de cel puţin 2 ani (sifilisul recent şi sifilisul tardiv benign) sau 3 ani (sifilisul nervos şi cardiovascular). [26] Bolnavii cu serologie ireductibilă (serologie pozitivă la peste 2 ani de la tratamentul corect efectuat), ca şi cei cu sifilis cardio-vascular şi nervos vor fi urmăriţi indefinit. Se recomandă ca pentru urmărirea postterapeutică să se utilizeze acelaşi tip de reacţie netreponemică, efectuată în acelaşi laborator. Deoarece titrul testelor treponemice nu se corelează cu activitatea bolii, nu este indicată utilizarea acestora pentru urmărirea postterapeutică; în plus, cu excepţia unui număr redus de bolnavi trataţi la începutul bolii, testele treponemice rămân pozitive toată viaţa. Timpul necesar pentru ca testele netreponemice să se negativeze depinde de lungimea intervalului dintre momentul infectării şi cel al instituirii tratamentului şi de severitatea afectării; de asemenea la bolnavii cu reinfecţie sifilitică negativarea serologiei se produce mai lent. RPR cantitativă devine negativă la 1 an după tratamentul eficient în sifilisul primar şi la 2 ani în sifilisul secundar. În principiu toţi bolnavii ar trebui ca la cinci ani de la tratament testele netreponemice să fie negative sau slab reactive (pozitive doar la diluţia de 1:1. *Serorezistenţa* (engleză: *serofast*) presupune persistenţa, la titruri mici (de obicei 1:1; în general un titru sub 1:8 este considerat mic), a reacţiilor netreponemice pozitive pentru perioade îndelungate. Persistenţa reacţiilor netreponemice pozitive la titruri mai mari după un tratament antisifilitic corect efectuat este dificil de interpretat. Aceasta poate fi o reacţie fals pozitivă sau poate indica o infecţie activă persistentă sau o reinfecţie (în special atunci cînd titrul este mai mare de 1:4). La bolnavii trataţi pentru sifilis nervos examenul LCR va fi repetat la fiecare 6 luni până la normalizarea acestuia.

Tratamentul va fi reluat în caz de persistenţă sau reapariţie a manifestărilor clinice (de cele mai multe ori prin reinfecţie), de creştere de 4 ori (sau cu două diluţii) a titrului anticorpilor netreponemici sau dacă titrul anticorpilor netreponemici nu coboară de cel puţin 4 ori sau cu două diluţii (de exemplu de la 1:16 to 1:4) la 12-24 luni de la efectuarea tratamentului. Tratamentul va fi precedat de puncţia lombară; dacă aceasta exclude neurosifilisul, se efectuează o cură de tratament ca şi în sifilisul latent tardiv.

Evoluţie şi prognostic

Netratat, sifilisul poate evolua spre complicații și, rareori, chiar deces. [10] În plus, sifilisul netratat la gravide se poate transmite la făt, cu consecințe potențial devastatoare.

Sub tratament corespunzător, evoluția sifilisului recent este favorabilă, fără sechele. În schimb, în sifilisul tardiv visceral rezultatele tratamentului sunt mai puțin satisfăcătoare, acesta putând în cel mai bun caz opri evoluția bolii.

Atitudinea terapeutică pentru partenerii sexuali

Chiar dacă sifilisul se transmite în special atunci când există leziuni cutaneo-mucoase, trebuie examinate toate persoanele care au avut relaţii sexuale cu bolnavi cu sifilis, indiferent de stadiul evolutiv al bolii. [22-26] Vor fi examinaţi, investigaţi şi trataţi toţi partenerii sexuali din ultimele trei luni (sifilisul primar), 6 luni plus durata erupţiei (sifilisul secundar) sau un an (sifilisul latent recent). Partenerii sexuali ai bolnavilor cu sifilis tardiv vor fi examinaţi şi investigaţi; tratamentul va fi stabilit în funcţie de rezultatul investigaţiilor.

Profilaxie

Consilierea pacienților, ca și în cazul altor ITS, pentru notificarea partenerilor sexuali şi pentru modificarea comportamentului sexual, împreună cu măsurile de educaţie pentru sănătate a populaţiei pot contribui la scăderea reală a incidenţei sifilisului.

Modificarea comportamentului sexual, cu întârzierea debutului vieții sexuale, reducerea numărului de parteneri noi și utilizarea consecventă a prezervativelor reprezintă principala cale de reducere a incidenței gonoreei. Utilizarea *prezervativelor* asigură o protecţie bună faţă de sifilis; trebuie menționat că folosirea frecventă a spermicidelor cu nonoxynol 9 poate determina eroziuni ale mucoasei genitale care favorizează infecția cu HIV. *Screening-ul persoanelor cu risc crescut* de sifilis [25,34] contribuie la identificarea pacienților asimptomatici și, astfel la limitarea extinderii infecției. Screening-ul pentru sifilis este indicat la gravide, MSM, transgenderi, pacienți cu infecție HIV/SIDA, alte persoane cu risc crescut (consumatori de droguri, istoric de încarcerare, sex comercial etc.). *Administrarea profilactică de antibiotice* imediat după un posibil contact infectant este contraindicată deoarece, deși reduce riscul de infecţie, creşte

riscul selectării de tulpini rezistente la antibiotice; în plus încurajează un comportament sexual riscant. Deoarece infecția naturală nu conferă imunitate, obţinerea unui *vaccin* împotriva sifilisului reprezintă o prioritate. De asemenea, este importantă depistarea, investigarea și tratarea *partenerilor sexuali*.

Declararea cazurilor

Sifilisul este boală cu *raportare obligatorie* de către dermato-venerolog conform fișei de investigație epidemiologică și declarare a cazului nou de ITS (tabelul I.3).

SIFILISUL CONGENITAL

Definiţie

Sifilisul congenital se produce prin transmiterea sifilisului la făt de la mama infectată și netratată.

Epidemiologie

Sifilisul congenital apare de obicei prin infectarea fătului *in utero*; rareori este posibil ca nou-născutul să se contamineze la naştere, în cursul trecerii prin canalul vaginal. Infectarea fătului *in utero* se poate produce în orice stadiu al sifilisului netratat sau incorect tratat al gravidei. Riscul de transmitere transplacentară a sifilisului depinde de stadiul infecţiei mamei şi de vârsta sarcinii; în ansamblu, acesta este de 50%. Dacă sifilisul primar sau secundar netratat se transmit de obicei la făt, sifilisul latent sau terţiar netratate se transmit doar rareori; de altfel, incidenţa sifilisului congenital reflectă îndeaproape incidenţa sifilisului primar şi secundar la femei. De aceea, depistarea precoce şi tratamentul corect al sifilisului la gravide previn în mod eficient sifilisul congenital.

Infectarea fătului se produce de obicei după luna a patra de sarcină. De aceea, tratamentul gravidei cu sifilis în primele patru luni de sarcină garantează faptul că fătul nu va fi infectat. Sifilisul congenital poate determina moartea fetală (cu avort tardiv – orice femeie care avortează după luna a patra trebuie testată obligatoriu pentru sifilis) sau perinatală a 40% dintre cei afectaţi.

Aspecte clinice

În funcţie de momentul apariţiei manifestărilor clinice, sifilisul congenital poate fi recent (manifestări clinice în primii 2 ani de viaţă) sau tardiv (manifestări clinice care apar mai târziu, după vârsta de 2 ani, uneori chiar şi la 30 de ani). Aproximativ 2/3 dintre bolnavii cu sifilis congenital pot rămâne asimptomatici toată viaţa.

Sifilisul congenital precoce se caracterizează prin leziuni cutanate caracteristice, asemănătoare cu cele din sifilisul secundar (mai puţin leziunile buloase). [35] Acestea sunt reprezentate de erupţii buloase localizate palmo-plantar (*pemfigusul sifilitic palmo-plantar*), maculoase (rozeoliforme) situate pe trunchi sau erupţii papuloase (uneori papulo-erozive) de culoare roşie-arămie diseminate în jurul gurii şi nasului şi/sau în regiunea ano-genitală. De asemenea pot fi observate leziuni fisurate în jurul gurii (*ragade*) şi secreţii nazale muco-purulente sau chiar sanguinolente (*coriza sifilitică*, de obicei primul semn al bolii). *Funiculita necrotizantă*, reprezentată de inflamaţia matricei cordonului ombilical este patognomonică pentru sifilisul congenital; clinic, cordonul ombilical este edemaţiat şi colorat în roşu, alb şi albastru.

Copiii se nasc cu greutate scăzută, au tulburări de creştere şi un facies îmbătrânit. Se produce o spirochetemie generalizată în cursul căreia putând fi afectat practic orice organ. Adeseori se asociază adenopatie generalizată, hepato-splenomegalie (icter, anemie, trombocitopenie), afectare renală (glomerulonefrită cu complexe imune ce apare de obicei în luna a patra), manifestări neurologice (meningită, coroidită, hidrocefalie, retard mental etc.), hidrocel bilateral (eventual în asociere cu orhită scleroasă) etc. Moartea neonatală se poate produce prin insuficienţă renală, pneumonie severă sau hemoragie pulmonară. În primele 3 luni de viaţă pot apărea şi leziuni osoase (osteocondrită şi pericondrită) care afectează oasele cutiei craniene (*craniotabes* – oase moi, "cartonoase"; persistenţa dehiscenţei suturilor craniene; bose frontale, parietale sau occipitale), coastele, dar mai ales oasele lungi (deformarea "în iatagan" a tibiilor, pseudo-paralizii Parrot ale membrelor). Diagnosticul diferenţial al sifilisului congenital neonatal trebuie efectuat cu rubeola, toxoplasmoza, infecţia cu citomegalovirus etc.

Copiii netrataţi care supravieţuiesc intră, după 6-12 luni, în perioada de latenţă.

Manifestările clinice de *sifilis congenital tardiv* cuprind leziuni active (sifilide tuberculoase şi gome, similare celor terţiare de la adult), stigmate propriu-zise (cicatrice după leziuni active) şi distrofii. [1,36,37]

De obicei *sifilisul nervos* este asimptomatic, dar pot fi întâlnite manifestări de pareză generală progresivă juvenilă. *Surditatea senzorială* prin afectarea perechii a opta de nervi cranieni poate apărea la orice vârstă. *Keratita interstiţială* recidivantă este manifestarea oculară cea mai frecventă; se manifestă prin fotofobie, dureri şi vascularizarea corneei, apare între vârsta de 5 şi cea de 30 de ani şi se poate complica cu cicatrice corneană. O altă manifestare oculară este *atrofia optică*, care poate determina orbirea. Uneori poate apărea şi *orhita* gomoasă sau sclero-gomoasă.

Stigmatele propriu-zise sunt reprezentate de modificările produse la nivelul nasului ("nas în şa", "nas în picior de ceaun", "nas în lornietă" sau "în binoclu" etc.), cicatricile peribucale (Parrot), cecitate, surditate, deformări osoase (bose frontale, temporale sau occipitale; hipoplazie maxilară; semnul Higumenakis – îngroşarea neregulată a porţiunii mediale a claviculei), revărsate bilaterale la nivelul genunchilor (articulaţii Clutton) etc.

Modificările distrofice pot fi generale (sindrom adiposo-genital, gigantism, nanism sau infantilism) sau parţiale (cele mai cunoscute sunt cele dentare - dinţi "în platou" Moon; dinţi "în şurubelniţă"; incisivii Hutchinson sau incisivii "în fierăstrău"etc.).

Diagnostic

Diagnosticul precoce şi tratamentul eficient ale sifilisului congenital depind de *identificarea sifilisului la gravide*; de aceea se impune testarea serologică de rutină pentru sifilis a gravidelor la luarea în evidenţă (controlul prenatal) şi în trimestrul al treilea de sarcină (la 28 de săptămâni). [25] În cazul gravidelor cu risc crescut se recomandă testarea serologică şi la naştere. Nu este recomandat screening-ul de rutină al nou-născuţilor deoarece testele serologice pot fi fals negative atunci când titrul anticorpilor la mamă este scăzut sau atunci când mama a fost infectată la sfârşitul sarcinii.

Tratamentul corect al sifilisului în cursul sarcinii asigură vindecarea în proporţie de 99% atât a gravidei, cât şi a fătului. Totuşi, atunci când tratamentul este efectuat la sfârşitul sarcinii, nou-născutul, deşi vindecat, poate avea stigmate de sifilis.

Gravidele tratate pentru sifilis recent în cursul sarcinii trebuie urmărite serologic lunar până la sfârşitul sarcinii. Dacă se observă o creştere de cel puţin patru ori a titrului anticorpilor netreponemici, gravida trebuie retratată; de asemenea trebuie retratate gravidele la care după trei luni de la tratament nu se înregistrează o scădere de cel puţin patru ori a titrului anticorpilor

netreponemici sau care după tratament au avut contact sexual cu o persoană cu sifilis netratat.

Diagnosticul sifilisului congenital (tabelul I.2) este îngreunat de faptul că anticorpii netreponemici şi treponemici din clasa IgG pot fi transferaţi pasiv de la mamă la făt. Deoarece IgM, care au greutatea moleculară mare, nu traversează bariera feto-placentară, determinarea IgM antitreponemice poate fi utilă pentru stabilirea diagnosticului de sifilis congenital. Tuturor nou-născuţilor provenind din gravide cu serologie pozitivă li se va efectua serologia netreponemică (VDRL, RPR) cantitativă; deoarece sângele din cordonul ombilical poate fi contaminat cu sânge provenind de la mamă, se recomandă efectuarea testelor pe ser de la făt.

De asemenea, toţi nou-născuţii ale căror mame au serologie pozitivă pentru sifilis vor fi examinaţi pentru evidenţierea eventualelor semne clinice de sifilis (erupţii cutanate, coriză, pseudoparalizii, hepato-splenomegalie, icter etc.). Se recomandă şi examinarea anatomo-patologică a cordonului ombilical şi a placentei (eventual cu utilizarea colorării specifice cu anticorpi antitreponemici fluorescenţi); leziunile cutaneo-mucoase suspecte (inclusiv o probă prelevată din nazofaringe) vor fi examinate cu ajutorul microscopiei în câmp întunecat sau imunofluorescenţă directă.

Tratament

Decizia terapeutică trebuie să se bazeze pe [22,26]:

- identificarea sifilisului la mamă;
- corectitudinea tratamentului la mamă;
- prezenţa de semne clinice, de laborator sau radiologice de sifilis la nou-născut;
- compararea titrului anticorpilor netreponemici la copil cu cel al mamei.

Astfel, indiferent de antecedentele mamei (forma de sifilis, tratamentul urmat), dacă nou-născutul are:

– modificări clinice compatibile cu sifilisul congenital,
– un titru al anticorpilor netreponemici mai mare de patru ori decât al mamei

sau

– un rezultat pozitiv la examenul în câmp întunecat sau imuno-fluorescenţa directă,

trebuie să fie efectuate şi:

Tabelul I.2. Clasificarea cazurilor de sifilis congenital

Caz confirmat	Evidenţierea T. pallidum prin microscopie în câmp întunecat, imunofluorescenţă sau prin altă metodă de colorare specifică din leziuni, placentă, cordon ombilical sau un alt ţesut obţinut prin autopsie
Caz prezumptiv (compatibil sau posibil)	Nou-născut a cărui mamă are la naştere sifilis netratat sau tratat inadecvat*, indiferent de manifestările clinice ale copilului, sau
Nou-născut sau copil care are un test serologic treponemic pozitiv şi oricare dintre următoarele: - manifestări clinice de sifilis congenital - modificări radiologice de sifilis congenital - VDRL pozitiv în LCR - creşterea proteinelor (≥ 50 mg/dl) şi/sau a numărului celulelor (≥ 5) din LCR (fără altă cauză) - FTA-Abs pentru 19S-IgM, ELISA pentru IgM pozitive - titrul anticorpilor netreponemici ai nou-născutului de peste patru ori mai mare decât al mamei	
Moartea intrauterină a fătului (după săptămâna a 20-a sau la un făt ≥ 500 g a cărui mamă are, în momentul naşterii, sifilis netratat sau tratat inadecvat) sau naştere prematură datorate sifilisului.	

* sunt incluse şi mamele cu recidive sau reinfecţie demonstrate, mamele fără documentaţie privind tratamentul sau urmărirea serologică postterapeutică.

- examenul LCR (VDRL, număr de celule, proteine);
- hemoleucogramă completă (inclusiv trombocite);
- alte investigaţii (în funcţie de datele clinice): radiografii ale oaselor lungi, radiografie cardio-pulmonară, teste funcţionale hepatice, examen oftalmologic, echografie craniană etc.

Aceşti nou-născuţi cu sifilis congenital confirmat sau cu sifilis congenital prezumptiv vor fi trataţi cu una dintre următoarele scheme terapeutice:

- *penicilina G cristalină*, 100.000 UI – 150.000 UI/kgc pe zi, i.v. (preferabil) sau i.m. Se administrează în prize de 50.000 UI/kgc/doză i.v. sau i.m., la 12 ore în primele 7 zile de viaţă, apoi la 8 ore în următoarele zile (deoarece funcţia renală se ameliorează).

sau

- *procain penicilina G*, 50.000 UI/kgc/zi i.m., într-o singură priză zilnică.

Durata tratamentului este de 10-14 zile. Este preferabil tratamentul cu penicilina G.

În toate celelalte cazuri (nu sunt prezente semne clinice de sifilis congenital şi titrul anticorpilor netreponemici este acelaşi sau nu depăşeşte de patru ori pe cel al mamei), evaluarea nou-născuţilor şi stabilirea conduitei terapeutice vor fi efectuate în funcţie de situaţia mamei. Nou-născuţii ale căror mame îndeplinesc unul dintre următoarele criterii:

– au sifilis netratat în momentul naşterii.
– au dovada serologică a reinfecţiei sau a recidivei (de exemplu o creştere de peste patru ori a titrului anticorpilor netreponemici) după tratamentul corect.
– au fost tratate în timpul sarcinii cu eritromicină sau cu un alt antibiotic diferit de peniciline.
– au fost tratate pentru sifilis cu mai puţin de patru săptămâni înaintea naşterii.
– nu au documente care să ateste tratamentul sifilisului.
– au fost tratate corect cu peniciline pentru sifilis recent, dar titrul anticorpilor netreponemici nu a scăzut de cel puţin patru ori.
– au fost tratate corect pentru sifilis înaintea sarcinii, dar nu există o urmărire serologică suficientă care să ateste un răspuns serologic adecvat.

Vor fi trataţi pentru sifilis congenital prezumptiv cu una dintre următoarele scheme terapeutice:

- *penicilina G cristalină*, 100.000 – 150.000 UI/kgc pe zi (50.000 UI/kgc i.v. sau i.m. la 12 ore în primele 7 zile, apoi la 8 ore) timp de 10-14 zile. Este schema terapeutică preferată atunci când gravida are sifilis netratat în momentul naşterii

sau

- *procain penicilina G*, 50.000 UI/kgc pe zi i.m. (într-o singură doză), 10-14 zile,

sau

- *benzatin penicilina G*, 50.000 UI/kgc i.m., în doză unică. Această schemă terapeutică se poate utiliza în cazurile în care investigaţiile complementare (examenul LCR, radiografii osoase, hemoleucograma etc.) sunt în limite normale şi urmărirea postterapeutică este sigură.

Dacă tratamentul gravidei a fost efectuat în timpul sarcinii şi:

– a fost adecvat, în conformitate cu stadiul infecţiei,
– a fost administrat cu peste patru săptămâni înaintea naşterii,

– titrul anticorpilor netreponemici a scăzut de cel puţin patru ori după tratamentul adecvat (sifilis recent) *sau*
– titrul anticorpilor netreponemici rămâne scăzut şi stabil (sifilis tardiv) şi
– nu există semne clinice sau serologice de reinfecţie, nou-născuţii vor fi trataţi cu o doză unică de benzatin penicilina G (50.000UI/kgc, i.m.). Nou-născutul poate să nu fie tratat dacă există siguranţa efectuării controlului postterapeutic. Atunci când testele serologice netreponemice ale nou-născutului sunt negative, tratamentul nu este necesar.

Pentru stabilirea corectă a diagnosticului (sifilis congenital sau sifilis dobândit) în cazul copiilor depistaţi cu serologie pozitivă după perioada neonatală, este necesară şi investigarea mamei. Dacă există posibilitatea sifilisului congenital, copiii trebuie investigaţi complet: examen LCR, examen oftalmologic, radiografii osoase, examen hematologic etc. Copiii cu sifilis congenital sau cu sifilis dobândit şi cu afectare neurologică vor fi trataţi cu penicilina G cristalină, cîte 50.000 UI/kgc i.v. la 4-6 ore (doză totală zilnică de 200.000 – 300.000 UI/kgc), timp de 10-14 zile.

Monitorizare post tratament

Toţi copiii cu serologie pozitivă trebuie urmăriţi serologic la fiecare 2-4 luni pînă când testele netreponemice se negativează. Titrul anticorpilor antitreponemici de tip IgG trecuţi pasiv de la mamă scade treptat. Astfel, anticorpii netreponemici scad la 3 luni şi dispar la 6 luni; persistenţa acestora peste vârsta de 6 luni reprezintă un criteriu de sifilis congenital. Dacă titrul anticorpilor netreponemici nu scade sau chiar creşte la vârsta de 6 sau 12 luni se impun reevaluarea copiilor (inclusiv examenul LCR) şi tratarea cu o cură de penicilina G cristalină.

Pentru urmărirea postterapeutică a copiilor cu sifilis nu se recomandă folosirea testelor treponemice deoarece acestea pot rămâne pozitive indefinit şi după tratamentul corect. Anticorpii treponemici specifici trecuţi pasiv de la mamă pot persista pînă la vârsta de 15 luni; persistenţa lor peste vîrsta de 18 luni este un criteriu de sifilis congenital şi impune reevaluarea şi, eventual, tratarea copilului pentru sifilis congenital.

Declararea cazurilor

Sifilisul este boală cu *raportare obligatorie* de către dermato-venerolog conform fişei de investigaţie epidemiologică şi declarare a cazului de sifilis congenital al nou- născutului (tabelul I.4).

Tabelul I.3. Fişa de investigaţie epidemiologică şi declarare a cazului nou de ITS (sifilis, gonoree, infecţie cu chlamydia) [25]

DSP Judeţ_____ Nr. Fişă ITS _____ din data de: ___/___/_____

Nr. Din fisa unică (conf. HG 587/2007 şi Ord. MS nr. 1466/2008)_____ din data de: ___/___/_____

CNP ___/___/___/___/___/___/___/___/___/___/___/___/___/

DATE STRICT CONFIDENŢIALE (nu se introduc în baza de date)
Unitatea sanitară_____ Nr. Fişă_____
NUME_____ PRENUME_____
ACT DE IDENTITATE (BI, CI, paşaport), seria ____Nr._____Eliberat de_____
DOMICILIUL STABIL: judeţ_____localitate_____
Str. _____Nr.___ Bl._____AP._____ Sector_____
DOMICILIUL ACTUAL:
judeţ_____localitate_____Str._____Nr.___
Bl._____AP._____ Sector_____

MEDIU: U/R

VÂRSTA : (la data înregistrării)_____

SEX: M/F pentru F: Gravidă DA/NU dacă DA, luna de sarcină _____

ŞCOLARIZARE: Fără__ preşcolar__primar___gimnazial___liceal___postliceal___studii superioare__

OCUPAŢIE:

fără___ elev/student___angajat____şomer____ pensionar_____militar_____şofer_____ personal privat de libertate_____altele (se specifică)_____

STAREA CIVILĂ: căsătorit___necăsătorit___divorţat___văduv___relaţie stabilă___

COMPORTAMENT SEXUAL: heterosexual_____homosexual_____parteneri sexuali multipli_____ sex comercial: DA/NU, dacă DA, de când practică _____consum de droguri_____ niciuna din acestea_____

Diagnostic sifilis: primar___ secundar___ latent___ latent recent___ latent tardiv___ terţiar___ necunoscut___contact ……

Examene de laborator efectuate pentru sifilis

1. Evidenţiere de T. p. în câmp întunecat *DA/NU*
Rezultat _____Data ___/___/_____

2. Evidenţierea T. p. prin imunofluorescenţă *DA/NU*
Rezultat_____ Data___/___/_____

3. Serologie teste cardiolipinice: VDRL, RPR *DA/NU*
Rezultat_____Data___/___/_____

4. VDRL cantitativ *DA/NU*
Rezultat_____Data___/___/_____

5. Serologie teste treponemice (TPHA,FTA-abs) *DA/NU*
Rezultat_____ Data___/___/_____

6. Serologie IgM antitreponemice *DA/NU*
Rezultat_____ Data___/___/_____

7. HIV – ELISA *DA/NU*
Rezultat_____Data___/___/_____

Diagnostic infecţie gonococică: _____contact……

Examene de laborator efectuate pentru gonoree:

1. Frotiu DA/NU
Rezultat _____Data ___/___/_____
2. Cultura DA/NU
Rezultat_____Data___/___/_____
3. Teste de amplificare genica DA/NU
Rezultat_____Data___/___/_____
4. Serologie teste cardiolipidice VDRL, RPR DA/NU
Rezultat_____Data___/___/_____
5. HIV – ELISA DA/NU
Rezultat_____Data___/___/_____

Diagnostic: Infecţie cu *Chlamydia trachomatis:*_____
contact_____

Examene de laborator efectuate pentru infecţia cu *Chlamydia:*

1. Cultura DA/NU Rezultat _____Data ___/___/_____
2. Imunofluorescenţă directă DA/NU Rezultat_____Data___/___/_____
3. ELISA DA/NU Rezultat_____Data___/___/_____
4. Diagnostic molecular DA/NU Rezultat_____Data___/___/_____
(Hibridizare AND-ARN sau PCR)
5. VDRL DA/NU Rezultat_____Data___/___/_____
6. HIV – ELISA DA/NU Rezultat_____Data___/___/_____

ALTE INFECȚII CU TRANSMITERE SEXUALA ASOCIATE_____

ANTECEDENTE – ALTE INFECȚII CU POSIBILA TRANSMITERE SEXUALĂ:

HIV: DA__ NU__ Netestat__

Dacă este HIV pozitiv data la care a intrat în CNLAS : ___/___/_____

Hepatită virală tip B DA__ NU__ Netestat__

Hepatită virală tip C DA__ NU__ Netestat__

Infecţie cu C. trachomatis DA__ NU__ Netestat__

Herpes genital DA__ NU__ Necunoscut___

Infecţie cu Mycoplasma/Ureaplasma DA__ NU__ Netestat__Necunoscut___

Sifilis DA__ NU__ Netestat__

Gonoree DA__ NU__ Netestat__(necunoscut)

Alte ITS

LOCALITATEA INFECTĂRII: localitatea de domiciliu___ alta localitate (care) _____ altă ţară (care)_____

CALEA DE TRANSMITERE: heterosexuală _____ homosexuală _____ mamă _____fat___alta____necunoscuta___

DATA PROBABILĂ A RAPORTULUI INFECTANT: ___/___/_____ necunoscut___

DATA APARIŢIEI PRIMELOR SEMNE DE BOALĂ ___/___/_____ necunoscut____

DATA DEPISTĂRII (data primului consult medical) ___/___/____

LOCUL DEPISTĂRII: serviciu D-V___ cabinet M.F.____UPU___ginecologie___ urologie____serviciu de planificare familială ___ serviciu de B.I.___ clinica ptr. tineri ____ altele (care)_____

MOD DE DEPISTARE ACTIV: certificat prenupţial__examen la angajare__control periodic__control serologic gravidă___ donare de sânge şi organe___ investigaţie epidemiologică ____ alte (care)_____

MOD DE DEPISTARE PASIV ____

DATA CONFIRMĂRII (data rezultatului de laborator pozitiv) ___/___/_____

SURSA DE INFECTARE: depistată DA____NU____testata : DA_____ NU_____

Data testării sursei____/____/_____ **Rezultat testare:** pozitiv____ negativ____

CONTACŢI: număr declarat____ numar depistaţi____ număr testaţi____ dintre care pozitivi _____

Data completării____/____/_____

Semnătura şi parafa
Medic dermato-venerolog

Semnătura şi parafa
Medic epidemiolog

DATE STRICT CONFIDENŢIALE (nu se introduc în baza de date)
DATA ÎNCEPERII TRATAMENTULUI ____/____/_____
EFECTUAT ÎN: Spital____Ambulatoriu de specialitate ___Cabinet MF___Alte (precizaţi)_____
MEDIC DE FAMILIE: Nume_____ Prenume _____ Judeţ_____ Localitate_____ Necunoscut ____Anunţat asupra pacientului: DA____NU____
FĂRĂ MEDIC DE FAMILIE _____
DSP a anunţat cel mai apropiat medic de familie sau asistenţii medico-sociali: DA____ NU ____
Dacă DA: Nume_____ Prenume _____ Judeţ_____ Localitate_____

Tabelul I.4. **FIŞA DE DECLARARE A CAZULUI DE SIFILIS CONGENITAL AL NOU-NĂSCUTULUI** [25]

DSP _____ data__/__/_____

Nr. din fișa unică (conf. HG 587/2007 si Ord. MS nr. 1466/2008) _____ din data de:____/____/_____

Unitatea medicală /secția care declară cazul_____

DATE DESPRE NOU-NĂSCUT

Nume_____ Prenume_____ Sex M/F

Data naşterii ___/___/_____ locul unde s-a născut _____

Greutate la naştere_____Talia_____Scor APGAR_____

Semne clinice de sifilis congenital: DA/NU dacă DA – bifați:

- hepatosplenomegalie ___
- leziuni cutaneo-mucoase ___
- *condyloma lata*___
- rinită persistenta
- icter___
- pseudoparalizie (prin periostită sau osteocondrită)___
- semne de implicare a sistemului nervos central___
- anemie___
- sindrom nefrotic___
- malnutriție___

Data diagnosticului clinic de sifilis congenital ___/____/_____

Teste de laborator efectuate:

- **evidențierea *T. pallidum***: în leziuni___ placentă___ cordon ombilical___alt țesut prelevat de la nou-născut (precizați)_____data efectuării: ___/___/_____
- **test FTA-abs pozitiv** data efectuării ___/___/_____
- **IgM antitreponemic pozitiv**: data efectuării ___/___/_____
- **VDRL cantitativ al nou-născutului** : data efectuării ___/___/_____titrul_____ (de 4 ori mai mare ca al mamei):
- **VDRL cantitativ al mamei**: titrul_____ data efectuării ___/___/_____

Decedat dupa diagnosticare: DA/NU

Data decesului ___/___/_____

DATE DESPRE MAMĂ

NUME _____PRENUME_____ data naşterii___/___/_____

Naționalitatea la naștere _____

Domiciliul stabil_____ Domiciliul actual_____Etnie _____

SCOLARIZARE: fără___ primar___gimnazial___liceal___postliceal___studii superioare__

OCUPAȚIE: fără___ elev/student___angajat____şomer____personal privat de libertate_____altele (se specifică)_____

Număr sarcini ____ Număr naşteri____ Avort spontan în antecedente DA/NU

Făt născut mort în antecedente DA/NU

Diagnostic de sifilis anterior sarcinii actuale: DA/NU

Tratament cu penicilină efectuat: DA/NU

A fost luată în evidență de medicul de familie în timpul sarcinii actuale DA/NU **luna de sarcină____**

VDRL efectuat în timpul sarcinii DA/NU, trim I: rezultat _____ trim III: rezultat_____

Diagnostic de sifilis în timpul sarcinii DA/NU, dacă DA – a efectuat tratament cu mai mult de 5 zile înaintea naşterii DA/NU

DATE STRICT CONFIDENȚIALE
Mama este asigurată DA/NU
Numele medicului de familie _____
Tratamentul pentru nou-născut se efectuează de catre: medicul DV___, medicul de familie___, medicul neonatolog___, altă specialitate___
Tratamentul pentru mamă se efectuează de către: medicul DV___, medicul de familie___, altă specialitate___

Data completării____/____/_____

Semnătura și parafa	**Semnătura și parafa**	**Semnătura și parafa**	**Semnătura și parafa**
Medic DV	Medic OG	Medic neonatolog	Medic epidemiolog

Bibliografie selectivă

1. Forrestel AK, Kovarik CL, Katz KA. Sexually acquired syphilis: Historical aspects, microbiology, epidemiology, and clinical manifestations. J Am Acad Dermatol. 2020;82(1):1-14. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.073. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30986477.
2. Centurion-Lara A, Castro C, Castillo R, et al. The flanking region sequences of the 15-kDa lipoprotein gene differentiate pathogenic treponemes. The Journal of infectious diseases. 1998; 177(4):1036–40.
3. Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, et al. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. PloS one. 2015;10(12):e0143304.
4. Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on syphilis: resurgence of an old problem. JAMA 2003;290:1510-4.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2018. Syphilis. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; October 2019.
6. Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The Modern Epidemic of Syphilis. N Engl J Med 2020; 382:845-54. DOI: 10.1056/NEJMra1901593.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. *Syphilis*. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2019.
8. Analiza evoluției bolilor transmisibile aflate în supraveghere. Raport pentru anul 2018. CNSCBT
9. Hook EW 3rd, Marra CM. Acquired syphilis in adults. N Engl J Med. 1992; 326:1060-9.
10. Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural course of untreated syphilis. Med Clin North Am 1964; 48: 613-23.
11. Benea V. Infecţiile transmisibile sexual. În Diaconu J-D, Coman OA, Benea V (eds.), Tratat de terapeutică dermato-venerologică, Ed.Viaţa Medicală Românească, Bucureşti, 2002: 733-824.
12. Tramont EC. Treponema pallidum (Syphilis). In Mandell, Douglas, and Bennett ‘s Principles and practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). 5 th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000: 2474-90.
13. Kinghorn GR. Syphilis. In Infectious Diseases. Cohen J, Powderly WG (eds). 2nd ed. Mosby, Philadelphia, 2004: 807-16.
14. Hook EW Rd. Syphilis. Lancet. 2017;389:1550-7.
15. Ramchandani MS, Litvack JR, Marra CM. Otosyphilis: A Review of the Literature. Sex Transm Dis. 2020;47:296-300.
16. Woolston SL, Dhanireddy S, Marrazzo J. Ocular syphilis: a clinical review. Curr Infect Dis Rep. 2016;18:36.
17. Gregory N, Sanchez M, Buchness MR. The spectrum of syphilis patients with HIV infection. J Am Acad Dermatol 1990; 22: 1061-7.
18. Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2005;16:45-51.
19. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. Clin Microbiol Rev. 1995;8:1-21.

20. Forrestel AK, Kovarik CL, Katz KA. Sexually acquired syphilis: Laboratory diagnosis, management, and prevention. J Am Acad Dermatol. 2020;82(1):17-28. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.074. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30986474.
21. Mahoney JF, Arnold RC, and Harris A (). Penicillin treatmentof early syphilis - a preliminary report. Am J Public Health Nations Health 1943;33(12):1387-91.
22. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021; 70:1–187.
23. World Health Organization (WHO) guidelines for the Management of sexually transmitted infections. WHO/HIV_AIDS/2003.01. Geneva WHO, 2003.http://www.who.int/reproductive-health/publications/rhr_01_10_mngt_stis/index.htm.
24. Janier M, Unemo M, Dupin N et al. 2020 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35(3):574-588. doi: 10.1111/jdv.16946. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33094521.
25. Ghid de diagnostic şi tratament al infecţiilor transmise sexual. Anexa 1 la Ordinul Ministerul Sănătăţii nr. 1342/2013.
26. British Association for Sexual Health and HIV. BASHH Clinical Effectiveness Group Guidelines. .
27. Shann S, Wilson J. Treatment of neurosyphilis with ceftriaxone. Sex Transm Infect. 2003;79:415-6.
28. Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ, et al. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. N Engl J Med. 2004;351:154-8.
29. Brown ST. Adverse reactions in syphilis therapy. J Am Vener Dis Assoc. 1976;3:172-6.
30. Lukehart SA, Hook EW 3rd, Baker-Zander SA, Collier AC, Critchlow CW, Handsfield HH. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. Ann Intern Med.1988;109:855-62.
31. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. JAMA. 2014; 312:1905-17.
32. Medoro AK, Sánchez PJ. Syphilis in Neonates and Infants. Clin Perinatol. 2021;48:293-309.
33. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group.N Engl J Med. 1997; 337:307-14.
34. US Preventive Services Task Force (USPSTF), Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for Syphilis Infection in Nonpregnant Adults and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2016; 315:2321-7.
35. Rac MW, Revell PA, Eppes CS. Syphilis during pregnancy: a preventable threat to maternal-fetal health. Am J Obstet Gynecol. 2017; 216:352-63.
36. Rathbun KC. Congenital syphilis. Sex Transm Dis. 1983; 10:93-9.
37. Fiumara NJ, Lessell S. Manifestations of late congenital syphilis. An analysis of 271 patients. Arch Dermatol. 1970;102:78-83.

GONOREEA

Simona Roxana Georgescu, Vasile Benea

Definiţie

Gonoreea sau infecția gonococică este o infecţie transmisă sexual produsă de ***Neisseria gonorrhoeae*** care afectează în principal mucoasa tractului urogenital.

Epidemiologie

Gonoreea este una dintre cele mai frecvente infecţii transmise sexual, fiind a doua infecţie transmisă sexual de etiologie bacteriană. Se aprecia că în 2008 au fost înregistrate pe glob aproximativ 102 milioane de cazuri de gonoree necomplicată, majoritatea în regiuni cu resurse de diagnostic și opțiuni terapeutice limitate, având o creştere de 21% faţă de 2005. [1] Incidența maximă a bolii este întâlnită în Africa și regiunea Pacificului de Vest. [2] În România în 2019 au fost raportate 33 cazuri, cu o incidenţă de 0,17 la 100.000 locuitori) [3]; această incidenţă redusă se explică şi printr-o subraportare a cazurilor de gonoree. În anul 2019 în Uniunea Europeană au fost raportate 117.881 cazuri, corespunzând unei incidenţe de 31,59 la 100.000 locuitori. [3] În Statele Unite, în 2020 au fost raportate 677.769 cazuri (cu o incidenţă de 208 la 100.000 locuitori, în creştere cu 111% faţă de 2009) [4]; se apreciază că jumătate din numărul de cazuri nu sunt raportate. [5]

Principalii *factori de risc* sunt vârsta tânără (incidență maximă în grupa 15-24 de ani la bărbați și 16-19 ani la femei), statusul economic şi/sau educaţional redus, practicarea sexului comercial, o altă infecţie transmisibilă sexual concomitentă sau în antecedente, parteneri sexuali multipli sau un partener sexual nou, nefolosirea prezervativului, factori psiho-somatici (cum ar fi lipsa de răspuns faţă de simptome), consumul de droguri, turismul sexual, celibatul etc. Un alt grup populaţional cu risc

crescut, în special în ţările dezvoltate economic, sunt bărbații homosexuali (MSM, *men who have sex with men*).

Persistența gonoreei în colectivitate se explică prin existența unei minorități de indivizi cu un număr mare de parteneri sexuali noi și a purtătorilor asimptomatici. Purtătorii asimptomatici, reprezentaţi de obicei de femei care pot transmite infecţia timp de săptămâni sau luni, sunt identificați de regulă prin apariţia infecţiei simptomatice la partenerii sexuali; de asemenea, pot evolua asimptomatic infecţiile faringiene şi rectale.[6] Bărbații sunt afectați de două-trei ori mai frecvent decât femeile.

Gonoreea interferă și cu celelalte infecții transmisibile sexual. Astfel, crește riscul de achiziție a infecției HIV, precum și nivelul HIV în secrețiile seminale; pe de altă parte, prezența infecției HIV crește riscul de infecție cu *N. gonorrhoeae*.

Gonoreea *se transmite* aproape exclusiv prin contact sexual sau perinatal.Transmiterea este mai eficientă de la bărbaţi la femei. Se estimează că riscul de transmitere după un act sexual vaginal cu un partener sexual infectat este de 30-80%, crescând odată cu numărul de contacte infectante. Riscul de transmitere după contactul sexual genito-anal este mai redus; calea de transmitere genito-orală este cea mai puțin eficientă. 30-50% dintre nou-născuţii din mame infectate fac conjunctivită gonococică; de asemenea, prematurii şi cei născuţi din mame cu ruptură prematură de membrane și gonoree au risc crescut de sepsis. În cazul copiilor diagnosticați cu gonoree trebuie avut în vedere un posibil abuz sexual.

Etiologie

Agentul etiologic al gonoreei este ***Neisseria gonorrhoeae***, diplococ Gram-negativ intracelular aerob. Se divide la fiecare 20-30 de minute prin fisiune binară. *N. gonorrhoeae* poate infecta numai omul transmițându-se exclusiv prin contactul direct al mucoaselor; nu se cunoaște un rezervor animal sau de mediu. Are un tropism marcat pentru suprafeţele mucoase, afectând cu predilecţie mucoasa tractului urogenital (uretra, glandele genitale, epididimul, colul şi trompele uterine); de asemenea, mai rar, poate infecta şi mucoasele ano-rectală, oro-faringiană sau conjunctivală. Gonococul poate determina infecții genito-urinare locale, ale tractului reproductiv superior, precum și infecția gonococică diseminată.*N. gonorrhoeae* este un microorganism sensibil, supravieţuind cu greu în afara organismului, fiind distrus prin desicaţie.

Odată ajunşi pe o suprafață mucoasă, gonococii se ataşează de celulele epiteliale columnare şi *pătrund și se multiplică* în interiorul celulelor mucoase şi al neutrofilelor printr-un proces de endocitoză. În plus, pătrunderea intracelulară îi protejează de mediul extracelular ostil şi de intervenția mecanismelor imunologice. *N. gonorrhoeae* şi-a dezvoltat mecanisme complexe pentru *evitarea răspunsului imun* al gazdei.

Aspecte clinice

Manifestările clinice ale gonoreei sunt influențate de sediul inițial al infecţiei, tulpina infectantă de *N. gonorrhoeae*, factori ce țin de organismul gazdă (de exemplu răspunsul imun), prezența unor co-infecții etc.

La **bărbaţi**, perioada de incubaţie este în medie de 3-5 zile, cu variaţii între 1 şi 14 zile. [6] În majoritatea cazurilor (80-90%) ***uretrita acută gonococică*** evoluează simptomatic; pe de altă parte, studii populaționale au evidențiat că în 60% din cazuri gonoreea la bărbați poate evolua asimptomatic sau cu simptomatologie minimă. [7] În cazurile simptomatice apar brusc usturimi la micțiune, polakiurie, erecţii dureroase, inflamaţia meatului şi o secreţie uretrală purulentă abundentă, de culoare galben-verzuie, care este mai accentuată în cursul dimineţii. Rareori, secreţia poate fi muco-purulentă (10-15% din cazuri), seroasă (5%) sau se poate limita la picătura matinală. Fără tratament manifestările clinice se pot remite în câteva săptămâni sau luni, dar pacienţii continuă să rămână infecţioşi timp de mai multe luni. În 10-15% din cazuri, uretrita gonococică evoluează *asimptomatic*, infecţia exteriorizându-se clinic prin apariţia de manifestări la partenerele sexuale (de obicei ca boală inflamatorie pelvină) sau prin complicaţii (epididimită, infecţie gonococică diseminată, conjunctivită gonococică etc.). Reinfecţia este posibilă deoarece gonoreea nu conferă imunitate de protecție.

O sechelă frecventă, întâlnită în special după tratamentul gonoreei cu peniciline sau cefalosporine, era reprezentată de *uretrita post-gonococică*; de fapt aceasta era determinată de alţi agenţi patogeni (de ex. *Chlamydia trachomatis,Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium* etc.) cu care bolnavul a fost contaminat în acelaşi timp, dar care au o perioadă de incubaţie mai lungă şi nu sunt sensibili la beta-lactamine. În mod caracteristic, după 7-14 zile de la tratamentul cu beta-lactamine, reapărea (sau persista) o secreţie uretrală seroasă sau muco-purulentă. După introducerea în practică a tratamentului dual (pentru gonococ şi *Chl. trachomatis*), incidenţa uretritei post-gonococice a scăzut semnificativ. Alte sechele ale uretritei gonococice,

stricturile uretrale, foarte frecvente în trecut (în special în cazurile recidivante), astăzi sunt rareori întâlnite; este posibil ca acestea să fi fost mai degrabă consecinţa tratamentului cu instilaţii uretrale decât a bolii.

Complicațiile loco-regionale ale gonoreei la bărbați sunt reprezentate de limfangită, edem penian, infecția glandelor Littre (periuretrale), Tyson (prepuțiale) sau Cowper (bulbo-uretrale), uretrită posterioară (se poate asocia hematurie), abcese periuretrale, funiculită, epididimită, orhită, prostatită acută sau cronică, veziculită seminală.

La **femei** perioada de incubaţie este de obicei de 10 zile (cu variaţii între 7 şi 21 de zile). Sunt afectate în special colul uterin (endocolul), anexele şi, mai rar, glandele Bartholin, glandele Skene (periuretrale) sau uretra.

Cervicita gonococică este cea mai frecventă manifestare a gonoreei necomplicate la femei. În majoritatea cazurilor (aproximativ 50-70%) infecția evoluează asimptomatic. În aproximativ o treime din cazuri simptomatologia este discretă şi nespecifică, cu prurit genital, leucoree, usturimi la micţiune sau metroragii în perioada intermenstruală şi după contactul sexual; la examenul cu valve se observă o scurgere purulentă prin ostiumul cervical, care este eritematos, edemațiat, adeseori cu mucoasa friabilă. Uneori afecţiunea devine simptomatică prin complicaţii (boala inflamatorie pelvină) sau manifestări clinice la partenerii sexuali.

Bartholinita apare la aproximativ 6% dintre femeile cu gonoree genitală; în alte 33% din cazuri poate evolua asimptomatic. Se manifestă printr-un edem dureros al labiei mari și glandei Bartholin însoțit de secreții purulente.

Prin extensia infecției endocervicale spre ***uretră***, pot apărea usturimi la micțiune și polakiurie; rareori, mai ales la adolescentele active sexual, acestea pot reprezenta singura manifestare a bolii, putând fi interpretate drept simptome de cistită bacteriană.

De la endocol infecția se poate propaga ascendent spre uter, trompele uterine și structurile adiacente; lăsată netratată, infecția se complică cu ***boala inflamatorie pelvină***. Apariția durerilor abdominale și a dispareuniei trebuie să atragă atenția asupra posibilității afectării tractului genital superior. Factorii care favorizează afectarea tractului genital superior sunt menstruația, dispozitivele anticoncepționale intrauterine, dușurile vaginale, adolescența, un alt episod de boală inflamatorie pelvină în antecedente etc.

Foarte rar, mai ales la fetiţele prepubere, la femeile tinere la debutul vieţii sexuale sau în post-menopauză, la care epiteliul vaginal este atrofic, ***vaginita gonococică*** poate evolua acut, cu leucoree abundentă, galben-

verzuie, eritem şi edem ale vaginului şi vulvei, usturimi la micţiune, polakiurie (din cauza uretritei asociate) sau dermită de iritație la rădăcina coapselor.

Gonoreea ano-rectală apare de obicei prin contact sexual genito-anal; uneori, la femeile cu cervicită gonococică, poate apărea prin extensie directă. La bărbaţii homosexuali (sex anal receptiv), la care este mai frecvent întâlnită, poate fi singura localizare a infecţiei în 40% din cazuri; se manifestă prin prurit anal, dureri rectale, secreţii rectale purulente sau mucopurulente, rectoragii, tenesme etc. La femei, în majoritatea cazurilor evoluează asimptomatic. Manifestări clinice asemănătoare pot fi determinate de infecţia cu *Chl. trachomatis, Herpes simplex* sau alţi agenţi patogeni.

Faringita gonococică este întâlnită mai ales la bărbaţii homosexuali (aproximativ 10-25%), dar şi la femeile (10-20%) şi bărbaţii heterosexuali (3-7%); în 5% din cazuri poate fi unica manifestare clinică a gonoreei. Se transmite prin sex oro-genital. În 90% din cazuri infecţia este asimptomatică. Rareori provoacă jenă faringiană sau disfagie. În majoritatea cazurilor faringita gonococică se poate remite spontan în aproximativ 12 săptămâni.

Conjunctivita gonococică apare în special la nou-născuţi (*ophtalmia neonatorum*) şi mai rar la adulţi, la care se produce prin autoinoculare de la o sursă ano-genitală. De obicei evoluţia este severă, cu eritem conjuctival, edem palpebral și secreții purulente abundente; în absenţa tratamentului apar rapid ulceraţii și perforații corneene. Se poate complica cu cecitate.

Ophtalmia neonatorum apare la 2-5 zile de la naștere; atunci când contaminarea se produce *in utero* (ruptură precoce a membranelor), simptomatologia poate apărea la câteva ore de la naștere.

Boala inflamatorie pelvină, întâlnită la 10-20% dintre femeile cu gonoree, cuprinde o asociere de manifestări clinice de endometrită, anexită, abcese tubo-ovariene, pelvi-peritonită şi de alte complicaţii locale. În afara *N. gonorrhoeae*, în etiologia bolii inflamatorii pelvine pot fi implicate *Chl. trachomatis, Mycoplasma hominis, M. genitalium, Ureaplasma urealyticum*, unele bacterii din microflora vaginală (anaerobi, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, enterobacterii, *Streptococcus agalactiae*) şi CMV; *N. gonorrhoeae* este agentul etiologic al bolii inflamatorii pelvine în aproximativ 40% din cazuri. Este mai frecventă la adolescente şi la femeile cu dispozitive intrauterine, la cele care utilizează frecvent duşurile intravaginale sau au vaginoză bacteriană; alți factori de risc includ nașterea sau avortul recente. În cele mai multe cazuri se manifestă clinic prin dureri la nivelul etajului abdominal inferior, bilaterale (care apar mai ales la câteva

zile de la începutul menstruaţiei), dispareunie şi sângerări vaginale anormale; rareori se pot însoţi de frisoane, febră, greaţă şi vărsături. La examenul clinic regiunea hipogastrică este sensibilă la palpare, iar examenul bimanual determină dureri la palparea uterului și anexelor, ca și la mobilizarea colului uterin. Boala inflamatorie pelvină se complică cu cicatrice ale trompelor uterine şi, consecutiv, cu riscul de sarcină ectopică, sterilitate secundară şi durere pelvină cronică.

Perihepatita (sindromul Fitz-Hugh-Curtis), [8] întâlnită aproape exclusiv la femei, constă în inflamația capsulei Glisson și se asociază de obicei cu boala inflamatorie pelvină; *N. gonorrhoeae* poate fi implicat în aproximativ 10% din cazuri. Se manifestă prin dureri în hipocondrul drept, însoțite de greață, vărsături și febră. De obicei testele funcționale hepatice sunt în limite normale sau discret alterate.

Infecţia gonococică diseminată (***septicemia gonococică***) apare la 0,5-3% dintre bolnavii infectaţi şi netrataţi; este întâlnită mai frecvent la femei decât la bărbaţi. Cele mai multe cazuri apar la pacienții cu infecții asimptomatice. Factorii de risc pentru infecția gonococică diseminată sunt reprezentați de anumite tulpini ale gonococului, sarcina, menstruația, MSM, consumatorii de droguri i.v., infecția HIV, factori ai organismului gazdă (tulburări ale căii finale a complementului) și lupusul eritematos sistemic. 70% dintre cazurile care apar la femei se produc la aproximativ 7 zile după menstruație, naștere sau avort septic. Cea mai frecventă manifestare clinică a infecţiei gonococice diseminate este reprezentată de triada *poliartrită migratorie-tenosinovită-dermatită*. Leziunile cutanate, în număr redus, care iniţial au aspect macular, devenind purpurice, pustuloase sau chiar necrotice și înconjurate de o zonă de eritem, sunt diseminate la nivelul extremităţii membrelor sau în apropierea articulațiilor afectate și apar la 50-75% dintre pacienți. La nou-născuți, pustulele pot apărea și la nivelul scalpului, pe zonele de aplicare ale electrozilor utilizați pentru monitorizarea acestora. Manifestările cutanate se însoţesc de febră, poliartralgii şi/sau poliartrite migratorii, asimetrice şi de tenosinovită (mai ales la nivelul articulaţiilor mâinilor şi picioarelor). Rareori (aproximativ 3% din cazuri) pot apărea perihepatită (*sindrom Fitz-Hugh-Curtis*), endocardită, pericardită, meningită, irido-ciclită, osteomielită sau sindrom Waterhouse-Friderichsen. Stadiul septicemic durează 3-5 zile. De obicei în această perioadă simptomatologia genitală este absentă sau minimă; totuşi culturile pot fi pozitive. *N. gonorrhoeae* poate fi cultivat din sânge sau lichidul articular în 50% din cazuri. Fără tratament manifestările cutanate se remit, dar poate apărea

artrita septică mono-articulară; aceasta poate să nu fie precedată de septicemie. Afectează de obicei articulaţiile mari (genunchi, radio-carpiene, glezne, coate, şold) supuse presiunii, care se tumefiază, devin dureroase, cu tegumentele supraiacente roşii şi calde; lichidul sinovial este purulent şi conţine gonococi.

Gonoreea la ***gravide*** se asociază cu un risc crescut de două până la cinci ori de avort spontan, corio-amnionită, ruptură precoce a membranelor, naştere prematură şi de mortalitate perinatală. Mamele infectate pot transmite *N. gonorrhoeae* la făt *in utero*, *intra-* sau *post-partum*. ***Nou-născuţii*** pot avea o greutate scăzută la naştere, conjunctivită gonococică, faringită şi, mai rar, artrită, septicemie sau rectită gonococică. [9] La nou-născuți gonoreea se transmite *peri-partum* de la mamele netratate.

Localizarea genitală sau faringiană la ***copii*** reprezintă de obicei un semn de abuz sexual.

Diagnostic

N. gonorrhoeae produce de regulă un exudat purulent de culoare galben-verzuie. Dar, deoarece aspecte clinice similare pot apărea şi în uretritele negonococice, iar în multe cazuri gonoreea poate evolua asimptomatic sunt necesare investigaţii de laborator.

Cea mai simplă dintre acestea este ***examenul microscopic direct*** (frotiu colorat Gram, albastru de metilen sau cu violet de genţiană) care evidenţiază diplococi Gram-negativi intracelulari în neutrofile (de culoare albastră în colorația cu albastru de metilen și roșie-violacee în colorația Gram). La bărbaţii cu uretrită simptomatică sensibilitatea faţă de cultura bacteriologică este de peste 95%, iar specificitatea de 97%. La femei, sensibilitatea faţă de cultură este de numai 40-60%, iar specificitatea de 80-95%; de aceea, examenul direct nu este indicat pentru diagnosticul de rutină al cervicitei gonococice. De asemenea datorită sensibilităţii reduse şi/sau posibilităţii de reacţii fals pozitive (există numeroase specii de *Neisseria* saprofite care colonizează vaginul, orofaringele sau colonul), examenul direct nu este indicat nici în localizările faringiană şi rectală, în cazurile asimptomatice sau pentru controlul post-terapeutic.

Culturile, cu o specificitate foarte mare, reprezintă metoda de referinţă şi testul definitiv pentru precizarea diagnosticului. Se pot efectua pe medii neselective (de exemplu geloză-ciocolată) sau selective (de exemplu Thayer-Martin modificat). Deoarece gonococul este foarte sensibil la desicație, probele trebuie însămânțate pe medii speciale de transport și trimise rapid la

laborator în condiţii speciale. Avantajul principal al culturilor este reprezentat de faptul că permit efectuarea antibiogramei şi determinarea producţiei de beta-lactamaze. Sensibilitatea culturilor este sub 100% (95% pentru uretrita simptomatică la bărbaţi şi 80-90% pentru cervicita gonococică), parţial şi din cauza inhibării gonococilor de către unele antibiotice din mediul de cultură. Dezavantajele culturilor sunt reprezentate de tehnica laborioasă şi de faptul că pentru obţinerea rezultatelor este nevoie de un interval mare de timp.

Alte investigaţii, mai uşor de efectuat şi mai rapide (uneori în câteva ore) sunt reprezentate de ***evidenţierea unor antigene*** cu ajutorul anticorpilor monoclonali (prin teste de imuno-fluorescenţă directă sau imuno-enzimatice, cu sensibilitate de 90%) sau prin ***amplificarea unor secvenţe de acizi nucleici*** (NAAT's – *nucleic acid amplification*).

Tehnica NAAT's constă în amplificarea unor secvențe de ADN sau ARN ale *N. gonorrhoeae* prin diverse metode, cum ar fi PCR (*polimerase chain reaction*), TMA (*transcription-mediated amplification*), SDA (*strand displacement amplification*) etc. Sensibilitatea NAAT's este mare, putând detecta teoretic un microorganism pe probă. Reprezintă metoda optimă pentru diagnosticul microbiologic al gonoreei genitale și extra-genitale, simptomatice sau asimptomatice, atât la bărbați, cât și la femei. Poate fi efectuată din probe de la nivel uro-genital (endocervical sau vaginal– pentru femei; urină – pentru bărbați și femei; uretră – pentru bărbați etc.) sau extragenital. Probele preferate sunt reprezentate de prima urină la bărbați și tamponul vaginal pentru femei; aceste probe pot fi recoltate și de către pacienți. Principalul dezavantaj al NAAT's este că nu permit efectuarea antibiogramei. Este posibil ca în viitor, prin dezvoltarea NAAT's, să se poată detecta și prezența genelor de rezistență la antibiotice.

Prin ***reacţiile de hibridizare a acizilor nucleici*** (de exemplu PACE-2) se identifică secvențe specifice de acizi nucleici ale gonococului care sunt legate de sonde de ADN marcate cu un marker chemo-luminiscent. În prezent sunt mai puțin utilizate. Deoarece tehnica nu presupune reacții de amplificare a acizilor nucleici, este necesar ca probele să fie recoltate de la locul infecției (endocervix, uretră etc.).

Screening-ul constituie o metodă importantă de identificare și tratament a pacienților asimptomatici. Este recomandat mai ales în cazul femeilor (în special la gravide) și al categoriilor cu risc crescut (adolescenți, sex comercial, MSM, pacienți cu infecție HIV/SIDA).

Bolnavii trebuie *investigaţi şi pentru sifilis, Chl. trachomatis, infecţia HIV și hepatita B*, atât în momentul stabilirii diagnosticului, cât şi după 3

luni; o singură doză de ceftriaxonă sau 7 zile de doxiciclină (administrată pentru o posibilă coinfecţie cu *Chl. trachomatis*) pot vindeca sifilisul în perioada de incubaţie. Coinfecţia cu *Chl. trachomatis* este întâlnită în 25-46% din cazuri). [10]

Diagnosticul diferenţial

Manifestările clinice ale infecţiei cu *N. gonorrhoeae* nu sunt specifice, sindroame asemănătoare putând fi produse în special de *Chl. trachomatis, Mycoplasma spp, Ureaplasma urealyticum, Trichomonas vaginalis* dar și de *virusul herpes simplex*. De asemenea, aceste manifestări pot fi produse și de alți agenți patogeni care nu se transmit sexual sau chiar de procese neinfecțioase (de exemplu corpi străini).

La femei, gonoreea trebuie diferențiată de vaginoza bacteriană, candidoza vaginală, cervicita herpetică, polipi endocervicali, corpi străini, traumatisme fizice, iritația chimică, reacții alergice, fistule recto-vaginale, carcinoame genitale, leucoreea de sarcină etc.

Tratament

Controlul gonoreei depinde în mare măsură de utilizarea tratamentului antibiotic eficient administrat în doză unică în momentul diagnosticului pentru a asigura o aderență și o complianţă maxime ale pacientului. Agentul terapeutic ideal pentru tratamentul gonoreei trebuie: să fie eficient în toate localizările; să fie bine tolerat, cu cât mai puține efecte adverse; să poată fi administrat în doză unică și, preferabil, pe cale orală; să fie ușor de administrat; să fie accesibil și ieftin; să fie activ și asupra altor agenţi ai infecțiilor transmisibile sexual (*T. pallidum*, *Chl. trachomatis, Mycoplasma* spp); să nu aibă rezistență încrucișată cu alte antibiotice și să nu inducă rapid rezistență.

Din raţiuni epidemiologice (eşecul terapeutic contribuie la răspândirea infecţiei şi a tulpinilor rezistente) un antibiotic este indicat în tratamentul gonoreei numai atunci când eficacitatea lui depăşeşte 95%. Asocierea frecventă (5-50%) a unei infecţii latente cu *Chl. trachomatis*, cu complicaţiile şi dificultăţile ei de diagnostic, a determinat asocierea sistematică a unui tratament pentru *Chl. Trachomatis* (tratament dual).

N. gonorrhoeae se caracterizează printr-o capacitate deosebită de a dezvolta rezistenţă faţă de chimioterapicele utilizate pentru tratament. Astfel, sulfonamidele, introduse în 1937 în tratamentul gonoreei, erau practic

ineficiente în 1944; în 1976 a fost izolată prima tulpină de *N.gonorrhoeae* producătoare de penicilinază, pentru ca după 1989 penicilinele să nu mai fie recomandate pentru tratamentul gonoreei. Începând cu anii `90 rezistența la fluorochinolone a crescut dramatic, astfel încât din 2007 nici acestea nu mai sunt recomandate pentru tratament. [11] Practic nu există antibiotic utilizat în tratamentul gonoreei față de care *N.gonorrhoeae* să nu dezvolte rezistenţă, opțiunile terapeutice reducându-se considerabil. [12-14] Apariția și răspândirea rezistenței gonococului la antibiotice este favorizată de utilizarea inadecvată a antibioticelor (doze suboptimale, calitate necorespunzătoare, acces nerestricționat, indicații necorespunzătoare, utilizare în exces etc.). Mecanismele de rezistență se transmit prin transferul de gene pe orizontală (în special la nivelul faringelui și la anumite populații – MSM, sex comercial) și apoi prin recombinare genică. [15] Rezistenţa *N.gonorhoeae* este mediată în principal plasmidic (peniciline *–PPNG*, tetraciclină *–TRNG*) sau cromozomial *CMRNG* (peniciline, ceftriaxonă, tetracicline, aminoglicozide, spectinomicină).

Tratamentul principalelor forme şi localizări ale gonoreei este prezentat în tabelele II.1 şi II.2. [16-18]

Ceftriaxona, cefalosporină de generaţia a treia cu spectru extins şi cu timpul de înjumătăţire cel mai mare (aproximativ 8 ore), este eficientă în toate localizările şi formele clinice de gonoree; în plus, poate fi administrată şi la gravide şi se pare că asigură şi tratamentul abortiv al sifilisului în perioada de incubaţie. Principalul dezavantaj este reprezentat de administrarea parenterală. Deşi nu au fost comunicate cazuri de eşec terapeutic la ceftriaxonă, s-a observat o scădere în trepte a susceptibilităţii *N.gonorhoeae* față de aceasta, manifestată prin creşterea concentraţiilor minime inhibitorii. [19,20] De aceea, ghidurile terapeutice recomandă creșterea dozei de ceftriaxonă la 500 mg - 1 g i.m. în doză unică și asocierea tratamentului cu azitromicină pentru *Chl. trachomatis* (tratament dual). *Tratamentul dual* era recomandat chiar și în cazurile în care investigațiile de laborator pentru *Chl. trachomatis* sunt negative; azitromicina era preferată doxiciclinei deoarece rata de rezistență a gonococului la azitromicină este mai mică decât la cicline. Se recomandă administrarea ceftriaxonei și azitromicinei în aceeași zi (în mod ideal concomitent și sub supraveghere medicală). Din 2020 CDC Atlanta nu mai recomandă [17,21] tratamentul dual din cauza riscului de selecție de tulpini rezistente sub influența azitromicinei; atunci când se evidențiază prin investigații de laborator a co-infecției cu *Chl. trachomatis,* aceasta va fi tratată preferențial cu doxiciclină.

Dintre cefalosporinele de generația a treia cu spectru extins ce pot fi administrate *per os*, *cefixima*, în doză unică de 800 de mg, este recomandată în tratamentul gonoreei. Deoarece au fost raportate cazuri de eșec terapeutic, [22,23] ghidurile nu mai recomandă cefixima ca tratament de primă intenție în gonoree [24-27]; este mai puțin eficientă în localizarea faringiană.

Dintre aminoglicozide, poate fi utilizată *gentamicina*, 240 mg i.m. în doză unică. Pentru zonele cu resurse limitate, poate fi utilizată și kanamicina, 2 g i.m., în doză unică.

Și alte antibiotice sunt active faţă de *N. gonorrhoeae*, dar eficienţa lor este mai redusă. Astfel, *azitromicina*, utilizată şi în tratamentul infecţiilor chlamydiene este eficientă şi în tratamentul gonoreei acute necomplicate, dar în doză unică de 2 g p.o.; această doză nu este însă acceptabilă datorită costului ridicat, a toleranței gastro-intestinale reduse și a riscului de selectare de tulpini rezistente. Rezistența gonococului la azitromicină este în creștere.

Deși gonococii sunt eliminați din tractul genital la o zi după administrarea tratamentului eficient, [28] pentru a evita răspândirea infecției, se recomandă abstinență sexuală timp de 7 zile de la administrarea tratamentului sau după remiterea simptomatologiei; își pot relua activitatea sexuală numai după tratarea tuturor partenerilor sexuali.

Tratamentul formelor speciale

Gravidele cu gonoree necomplicată vor fi tratate cu ceftriaxonă în asociere cu azitromicină; nu se vor utiliza fluorchinolonele, tetraciclinele şi cotrimoxazolul. Gravidele cu risc crescut de gonoree trebuie testate și în cursul celui de-al treilea trimestru de sarcină.

Bolnavii HIV-pozitivi sunt tratați potrivit aceloraşi scheme terapeutice.

Monitorizare post tratament

Controlul post-terapeutic clinic se efectuează de obicei la 3 şi la 7 zile. Controlul post-terapeutic *de laborator* este indicat doar atunci când pacienții sunt tratați cu alte antibiotice decât cele de elecție din schemele terapeutice recomandate sau atunci când simptomatologia persistă. În aceste cazuri este indicată efectuarea de culturi cu antibiogramă la 7 zile de la administrarea tratamentului. [16,17] Atunci când nu sunt disponibile culturile, pentru controlul vindecării se pot utiliza și NAAT's; în scopul evitării reacțiilor fals pozitive, acestea trebuie efectuate la cel puțin 14 zile de la tratament deoarece mai devreme pot detecta microorganisme neviabile ce persistă. [29] De cele mai multe ori, însă, persistenţa sau reapariţia

simptomatologiei este determinată de reinfecţie (gonoreea nu induce imunitate) sau de uretrita postgonococică, ce poate fi produsă de alți agenți patogeni, ca *Mycoplasma genitalia*, *Mycoplasma hominis, Chl. trachomatis, Trichomonas vaginalis* sau chiar *Herpes simplex* virus.

În caz de *eșec terapeutic* se recomandă reluarea tratamentului cu ceftriaxonă și azitromicină, eventual cu mărirea dozelor (ceftriaxonă până la 1 g i.m.; azitromicină, până la 2 g p.o.).

Evoluţie şi prognostic

Sub tratament corespunzător, evoluția gonoreei necomplicate este favorabilă, fără sechele. Netratată, gonoreea poate evolua spre complicații.

Atitudinea terapeutică pentru partenerii sexuali

Toți *partenerii sexuali* din ultimele 30 de zile (pentru formele simptomatice) sau 60 de zile (în formele asimptomatice) trebuie investigaţi şi trataţi.

Profilaxie

Consilierea bolnavilor de gonoree pentru notificarea partenerilor sexuali şi pentru modificarea comportamentului sexual, ca şi măsurile de educaţie pentru sănătate a populaţiei pot contribui de asemenea la scăderea reală a incidenţei gonoreei. În condițiile apariției și creșterii rezistenței *N. gonorrhoeae* la antibiotice, profilaxia capătă o importanță deosebită. [30]

Modificarea comportamentului sexual (întârzierea debutului vieții sexuale; reducerea numărului de parteneri noi și utilizarea consecventă a prezervativelor) reprezintă principala cale de reducere a incidenței gonoreei. Utilizarea constantă a *prezervativelor* şi, într-o măsură mai mică, a spermicidelor cu *nonoxynol 9*, asigură o protecţie bună faţă de infecţia gonococică; totuși, folosirea frecventă a spermicidelor cu nonoxynol 9 poate determina eroziuni ale mucoasei genitale care pot favoriza infecția cu HIV. *Screening-ul persoanelor cu risc crescut* de gonoree contribuie la identificarea purtătorilor asimptomatici și, astfel la limitarea extinderii infecției. *Administrarea profilactică de antibiotice* imediat după un posibil contact infectant poate reduce riscul de infecţie, dar creşte riscul selectării de tulpini rezistente la antibiotice; în plus, încurajează un comportament sexual riscant. Deoarece infecția naturală nu conferă imunitate, obţinerea unui *vaccin* care să prevină gonoreea constituie o prioritate. De asemenea, este importantă depistarea, investigarea și tratarea *partenerilor sexuali*.

Declararea cazurilor

Gonoreea este boală cu *raportare obligatorie* de către dermato-venerolog conform fișei de investigație epidemiologică și declarare a cazului nou de ITS.

Tabelul II .1. Tratamentul gonoreei acute necomplicate

I. Uretrita, cervicita şi rectita gonococice A. *Tratament de elecţie* - doze unice • ceftriaxonă, 500 mg i.m., *sau* • cefiximă, 400 mg p.o. Plus tratament pentru *Chl. trachomatis*: • azitromicină, 1 g p.o. în doză unică *sau* • doxiciclină, 100 mg p.o. de 2 ori pe zi, 7 zile, *sau* B. *Alternative* (experienţă redusă, unele dezavantaje) - doze unice: • spectinomicină, 2g i.m., *sau* • gentamicină, 240mg i.m. în doză unică, *sau* • cotrimoxazol (trimetroprim-sulfametoxazol) *, 10 cpr. a 480 mg într-o singură priză p.o. pe zi, 3 zile. Plus tratament pentru *Chl. trachomatis* * eficienţă redusă, toxicitate mare, dar ieftine; recomandate pentru ţări în curs de dezvoltare
II. Faringita gonococică • ceftriaxonă, 500 mg i.m., în doză unică, *plus* • tratament pentru *Chl. trachomatis*

Tabelul II.2. Tratamentul formelor complicate de gonoree

I. Conjunctivita gonococică *A. la adult:* • ceftriaxonă 500 mg-1 g i.m.sau i.v. în doză unică *plus* spălături conjunctivale cu ser fiziologic, *plus* tratament pentru *Chl. trachomatis* *B. la nou-născut:* • profilaxie cu:nitrat de argint 1% în soluţie apoasă (de elecţie), aplicaţie unică, sau unguent oftalmic cu eritromicină 2%, aplicaţie unică, sau unguent oftalmic cu tetraciclină 1%, aplicaţie unică ceftriaxonă, 25-50 mg/kg (doză maximă 125 mg) i.v./i.m. în doză unică
II. Orhiepididimita gonococică • tratament în doză unică ca în uretrita acută gonococică necomplicată, *plus* tratament pentru *Chl. trachomatis*, 14 zile (preferabil cu doxiciclină)

• *alternativă*: ofloxacină 300 mg p.o. de 2 ori pe zi sau levofloxacin, 500 mg p.o., 10 zile; se recomandă mai ales la MSM care practică sex anal insertiv.
III. **Meningita gonococică** • ceftriaxonă, 1-2 g i.v. la 12-24 de ore, 10-14 zile *plus* • tratament pentru *Chl. trachomatis,* 10-14 zile
IV. **Endocardita gonococică** • ceftriaxonă, 1-2 g i.v. la 12-24 de ore, 4 săptămâni, *plus* • tratament pentru *Chl. trachomatis*
V. Infecţia gonococică diseminată (septicemia gonococică) • ceftriaxonă 1 g pe zi i.v./i.m. *sau* cefotaximă 1 g i.v. la 8 ore *sau* ceftizoximă 1g i.v. la 8 ore *sau* spectinomicină* 2 g i.m. la 12 ore; tratamentul se efectuează cel puţin 24-48 ore de la ameliorarea clinică, *apoi* se poate continua cu:cefiximă 400 mg p.o. de 2 ori pe zi până la completarea a cel puţin a unei săptămâni de tratament *plus* tratament pentru *Chl. trachomatis* • la **nou-născuţi**: ceftriaxonă, 25-50 mg/kg/zi i.v./i.m., într-o singură doză zilnică (doză maximă 125 mg), sau cefotaximă, 25 mg/kg i.v./i.m. la 12 ore timp de o săptămână (sau 10-14 zile în cazul asocierii meningitei) • la **copii**: ceftriaxonă, 50 mg/kg (doza maximă: 1g la cei cu greutatea sub 45 de kg şi 2g la cei cu greutatea ≥ 45 kg) i.m./i.v. într-o singură doză zilnică, timp de 10-14 zile.
VI. Boala inflamatorie pelvină • cefotetan, 2 g i.v. la 12 ore (*sau* cefoxitină 2 g i.v. la 6 ore) *plus* doxiciclină, 100 mg i.v. sau p.o. la 12 ore; se continuă cel puţin 24 de ore după ameliorarea clinică marcată, *apoi* doxiciclină, 100 mg p.o. de 2 ori pe zi până la o cură totală de 14 zile *sau* • clindamicină, 900 de mg i.v. la 8 ore, *plus* gentamicină, 2 mg/kg i.v., doză de încărcare, apoi 1,5 mg/kg i.v. la 8 ore; se continuă cel puţin 24 de ore după ameliorarea clinică marcată, *apoi* doxiciclină 100 mg p.o. de 2 ori pe zi până la o cură totală de 14 zile. • paciente nespitalizate (forme ușoare și medii – temperatură <38°c, leucocite <11000/mm^{3}): doză unică de cefoxitină, 2g i.m plus 1g probenicid p.o. *sau* ceftriaxonă, 500 mg i.m. *sau* ceftizoximă, 500 mg i.m. *sau* cefotaximă, 500 mg i.m. *plus* doxiciclină, 100 de mg p.o. de 2 ori pe zi și metronidazol, 500 mg p.o. de 2 ori pe zi (pentru o eventuală implicare a anaerobilor) 14 zile.

* La cei cu alergie la beta-lactamine.

Bibliografie selectivă

1. WHO. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections: 2008. Geneva: World Health Organization.
2. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1545–602.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases for Sexually Transmitted Infections (2019 data)
4. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2020.Gonorrhea. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; October 2021.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2020.
6. John J, Donald WH. Asymptomatic urethral gonorrhoea in men. Br J Vener Dis 1978; 54:322.
7. Klouman E, Masenga EJ, Sam NE, Klepp KI. Asymptomatic gonorrhoea and chlamydial infection in a population-based and work-site based sample of men in Kilimanjaro, Tanzania. Int J STD AIDS 2000; 11:666.
8. Fitz-Hugh Jr T. Acute gonococcic peritonitis of the right upper quadrant in women. JAMA 1934; 102:2094.
9. Liu B, Roberts CL, Clarke M, et al. Chlamydia and gonorrhoea infections and the risk of adverse obstetric outcomes: a retrospective cohort study. Sex Transm Infect 2013; 89:672.
10. Datta SD, Sternberg M, Johnson RE, et al. Gonorrhea and chlamydia in the United States among persons 14 to 39 years of age, 1999 to 2002. Ann Intern Med 2007; 147:89.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007; 56:332.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe, 2013. Stockholm: ECDC; 2015.
13. Benea V, Georgescu SR, Ionescu D, Benea EO, Tampa M, Malin-Benea MA, Leahu D. The Scientific Days Of The National Institute Of Infectious Diseases “Matei Bals” 2012. Antibiotic Resistance of *Neisseria gonorrhoeae*. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases 2012; 21 (suppl 4): 20-1.
14. Brooks M. Threat of Untreatable Gonorrhea Real, Growing - *Medscape* - Jul 07, 2017.
15. Lewis DA. Will targeting oropharyngeal gonorrhoea delay the further emergence of drug-resistant Neisseria gonorrhoeae strains? Sex Transm Infect 2015; 91: 234–37.
16. Ghid de diagnostic și tratament al infecțiilor transmise sexual. Anexa 1 la Ordinul Ministerul Sănătății nr. 1342/2013.
17. WorkowskiKA, BachmannLH, Chan PA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*2021; 70:1–187.

18. Moran JS. Treating uncomplicated *Neisseria gonorrhoeae* infections: is the anatomic site of infection important? *Sex Transm Dis* 1995; 22: 39–47.
19. Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, et al. Is Neisseria gonorrhoeae initiating a future era of untreatable gonorrhea?: detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55:3538.
20. Fifer H, Natarajan U, Jones L, et al. Failure of dual antimicrobial therapy in treatment of gonorrhea. *N Engl J Med* 2016; 374: 2504–06.
21. St Cyr S, Barbee L, Workowski KA, et al. Update to CDC's treatment guidelines for gonococcal infection, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:1911–6. PMID:33332296 mmwr.mm6950a6
22. Singh AE, Gratrix J, Martin I, et al. Gonorrhea Treatment Failures With Oral and Injectable Expanded Spectrum Cephalosporin Monotherapy vs Dual Therapy at 4 Canadian Sexually Transmitted Infection Clinics, 2010-2013. Sex Transm Dis 2015; 42:331.
23. Allen VG, Mitterni L, Seah C, et al. Neisseria gonorrhoeae treatment failure and susceptibility to cefixime in Toronto, Canada. JAMA 2013; 309:163.
24. Low N, Unemo M, Skov Jensen J, Breuer J, Stephenson JM (2014) Molecular Diagnostics for Gonorrhoea: Implications for Antimicrobial Resistance and the Threat of Untreatable Gonorrhoea. PLoS Med 11(2):e1001598. doi:10.1371/journal.pmed.1001598.
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update to CDC's Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012; 61:590.
26. British Association for Sexual Health and HIV. BASHH Clinical Effectiveness Group Guidelines. .
27. UK national guideline for the management of gonorrhoea in adults, 2011.
28. Haizlip J, Isbey SF, Hamilton HA, et al. Time required for elimination of Neisseria gonorrhoeae from the urogenital tract in men with symptomatic urethritis: comparison of oral and intramuscular single-dose therapy. Sex Transm Dis 1995; 22:145.
29. Wind CM, Schim van der Loeff MF, Unemo M, et al. Test of Cure for Anogenital Gonorrhoea Using Modern RNA-Based and DNA-Based Nucleic Acid Amplification Tests: A Prospective Cohort Study. Clin Infect Dis 2016; 62:1348.
30. Workowski KA, Berman SM, Douglas JM Jr. Emerging antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae: urgent need to strengthen prevention strategies. Ann Intern Med 2008; 148:606.

LIMFOGRANULOMATOZA VENERIANĂ

Virgil Pătraşcu

Definiție

Limfogranulomatoza veneriană - LGV- (sin. boala Nicolas-Favre, limfogranulomatoza inghinală subacută benignă), este o boală cu transmitere sexuală, cauzată de Chlamydia trachomatis serotipurile L_1, L_2, L_3, caracterizată clinic prin adenopatie regională cu evoluţie subacută.

Spre deosebire de tulpinile A–K, care rămân limitate la mucoase, tulpinile L sunt invazive și pot disemina, prin intermediul țesutului conjunctiv subiacent, la nivelul ganglionilor limfatici regionali.

Chlamydia trachomatis este un bacil Gram negativ, intracelular obligatoriu, imobil. Infecţiile urogenitale cu Chlamydia trachomatis, serotipurile D-K, reprezintă cea mai frecventă infecţie de etiologie bacteriană transmisă pe cale sexuală, atât la bărbaţi cât şi la femei, în ţările europene. Se estimează că în fiecare an, în întreaga lume, peste 100 de milioane persoane se infectează cu Chlamydia trachomatis, în urma raporturilor sexuale neprotejate. [1] Lipsa utilizării constante a prezervativului și numărul mare de parteneri sunt principalii factori de risc.

Infecția cu Chlamydia trachomatis este de 50 de ori mai frecventă decât gonoreea. Prevalența estimată în țările industrializate este de 10%. Cea mai mare incidență este la femei între 15-34 ani, iar la bărbați la grupa de vârstă 20-29 ani. Foarte multe persoane infectate sunt asimptomatice (50% dintre bărbații infectați și 50-90% dintre femei). [2] Chlamydia trachomatis este responsabilă de 50% din salpingite la femei tinere și de 70% din cazurile de sterilitate tubară. Această infecție crește riscul pentru algii pelvine și pentru sarcini extrauterine.

Există, de asemenea, riscul de transmitere verticală la nou-născut, determinându-i conjunctivită și pneumonie. [3]

Epidemiologie

LGV este mai frecventă în zonele tropicale sau subtropicale şi apare în condiţii de promiscuitate, îndeosebi la cei cu situaţie socio-economică precară.

În Europa boala este endemică în rândul bărbaților care întrețin raporturi sexuale cu bărbații, iar tulpina L2b este de obicei responsabilă. Este o cauză relativ frecventă de proctită, rareori determinând leziuni genitale sau infecții oro-faringiene. Cazurile dobândite de LGV la heterosexuali sunt extrem de rare în Europa. [4]

În 2016, un număr de 22 de țări europene au raportat 2043 cazuri de LGV, dintre care 87% din cazuri proveneau din Regatul Unit, Franța și Olanda. Practic, numărul cazurilor a crescut cu 15% față de 2015. În aproape toate raportările era vorba de bărbați care întrețin raporturi sexuale cu bărbați și, dintre cei despre care se cunoștea statusul HIV, 70% erau HIV pozitivi. [5,6] În 2018, au furnizat date de supraveghere a LGV 22 de țări europene. Paisprezece țări au raportat un total de 2 389 de cazuri, în timp ce restul de opt nu au raportat cazuri. Patru țări (Franța, Olanda, Spania și Regatul Unit) au avut 85% din toate cazurile notificate. Față de anul 2017, numărul de cazuri raportate în 2018 a crescut cu 19%. În țările care raportează în mod constant starea infecției HIV, proporția cazurilor de LGV în rândul persoanelor cu HIV a scăzut de la 70% în 2015 la 59% în 2018.

Între 2009 și 2018, au fost raportate 13 585 de cazuri de LGV, provenind din 17 țări europene, majoritatea cazurilor fiind diagnosticate și raportate în Regatul Unit (43%), Franța (26%) și Olanda (12%). [7]

Este recunoscut faptul că multe țări nu au un sistem național de supraveghere pentru LGV. În plus, diagnosticul de LGV necesită confirmare prin genotipare care nu este decât rareori disponibilă. [7]

Perioada de incubaţie a LGV este de 1-4 săptămâni.[4]

Manifestări clinice

Inițial, apare o papulă sau pustulă nedureroasă la locul de inoculare, care se poate eroda pentru a forma un mic ulcer herpetiform. [8,9] De obicei, ***etapa primară*** durează o săptămână și poate să treacă neobservată, dar se poate prezenta și ca un șancru. LGV reprezintă în Asia de Sud-Est și Africa 2–10% din ulcerațiile prezente în zona organelor genitale, [4] deși aceste cifre se bazează pe studii mai vechi.

Etapa secundară („stadiul inghinal”) începe după 2–6 săptămâni de la debutul leziunii primare, când se dezvoltă limfadenopatia inghino-femurală

dureroasă. Manifestarea majoră la bărbaţi o reprezintă adenopatia inghinală. Sunt atinşi rapid mai mulţi ganglioni unilaterali, care datorită periadenitei formează un placard boselat, inflamator şi fistulizat la planul superficial (aspect de "stropitoare"). La palpare, se disting două grupuri ganglionare, separate de ligamentul inghinal (semnul "jgheabului"). [10]

La femei, deoarece inocularea este de obicei în fundul de sac posterior al vaginului, sindromul inghinal este rar. Prin interesarea ganglionilor sateliţi perirectali şi propagarea infecţiei la mucoasa rectală, apar tenesme rectale, dureri, secreţie rectală muco-sanguinolentă.

De asemenea, la bărbații care întrețin raporturi sexuale cu bărbații poate să lipsească sindromul inghinal. Este prezent doar sindromul anorectal, proctita fiind principala manifestare. Aceștia pot prezenta durere anorectală, secreție hemo-purulentă, tenesme sau constipaţia din cauza inflamației mucoasei şi a edemului perirectal. Examenul proctoscopic poate evidenția o proctită distală granulară sau hemoragică cu exsudat purulent, ulcerații ale mucoasei. Proctita din LGV nu este de obicei însoțită de limfadenopatie inghino-femurală, dar pot fi interesați ganglionii de la nivelul pelvisului.

Stadiul terțiar al bolii („sindrom ano-genito-rectal") este mai des întâlnit la femei. Inițial este prezentă proctita, care imită o boală inflamatorie intestinală, apoi abces perirectal, ulterior fistule, stricturi și stenoza rectului. Fără tratament, limfangita cronică progresivă duce la edem cronic şi la anorectită proliferantă şi stenozantă, responsabilă uneori de apariția megacolonului. Tabloul clinic se completează cu leziuni vegetante şi elefantiazice ale organelor genitale (estiomen - elefantiazis vulvar), constituind sindromul vulvo-ano-rectal (sindromul Jersild). [10]

Atât la bărbați cât şi la femei, compromiterea circulaţiei limfatice poate duce la ulceraţii torpide.

Boala poate fi însoţită de stare de rău, febră moderată, artralgii, dureri musculare, pneumonie, hepatomegalie, splenomegalie, eritem nodos, meningo-encefalită, inflamație oculară, afectare cardiacă aseptică, glomerulonefrită. [11-13]

Diagnostic

Pentru diagnostic, se au în vedere următoarele:

- aspectul clinic;

- examenul proctoscopic - poate releva o proctită granulară sau hemoragică distală, cu exudat purulent, ulcerații sau proliferări la nivelul mucoasei. Proctita poate imita boala Crohn;
- izolarea prin cultură a Chlamydiei trachomatis după prelevări de la suprafața ulcerațiilor ano-genitale, exudat ano-rectal, aspirat din ganglionii afectați, eventual dintr-un prelevat de la nivelul cervixului sau de la nivelul uretrei. Este o metodă cu sensibilitate fluctuantă (40-85%), dar foarte specifică;
- detectarea directă (pe frotiuri) a chlamydiilor, cu anticorpi monovalenţi fluorescenţi. Evidențierea Chlamydiei trachomatis în secreții prin imunofluorescență directă are sensibilitate de 50-90%, dar este o metodă laborioasă;
- detectarea Chlamydiei trachomatis în secreții prin test de amplificare genică (PCR). Are sensibilitate 70-95% și specificitate foarte mare (97-99%), dar este o metodă scumpă, iar probele trebuie manipulate atent pentru a preveni contaminarea. [9] Tehnica PCR este testul standard pentru diagnostic, deoarece este mai sensibil decât cultura celulară, ELISA sau imunofluorescență directă. [3]

  Pentru certitudinea diagnosticului este necesară confirmarea prezenței unui anumit genotip L1, L2, L3, prin detectarea ADN-ului Chlamydiei trachomatis specific genotipului;
- Serologia nu este recomandată pentru screeningul sau diagnosticul infecțiilor acute ano-genitale cu Chlamydia trachomatis. La mulți pacienți, numai infecțiile invazive cu Chlamydia trachomatis vor duce la niveluri detectabile de anticorpi, iar nivelul de anticorpi ar putea rămâne pozitiv mult timp după alte localizări ale infecției cu chlamydii. [1]

  Un titru ridicat de anticorpi la un pacient cu simptome care sugerează LGV susține diagnosticul, dar un titru scăzut nu-l exclude;
- Identificarea leucocitelor polimorfonucleare în tampoane rectale de la pacienții simptomatici este predictivă pentru proctita LGV, dar sensibilitatea şi în special specificitatea acestei investigații sunt suboptimale.

Ghidul european actualizat privind LGV prevede necesitatea diagnosticării moleculare a acestei infecții cu prioritate la bărbații care întrețin raporturi sexuale cu bărbații și la persoanele cu infecție HIV. [4]

Asemenea celorlalte ITS, trebuie efectuate, inclusiv la toţi partenerii sexuali, investigaţii pentru diagnosticarea/excluderea altor infecţii (HIV, sifilis, hepatita B, C etc.). Există o asociere semnificativă între infecţia HIV şi LGV. Prevalenţa HIV în rândul bărbaţilor care întreţin raporturi sexuale cu bărbaţii şi care au LGV este de 67-100%. [4]

Tratament

Pacienţii trebuie informaţi că LGV este o infecţie cu transmitere sexuală care poate invada ţesutul conjunctiv şi ganglionii limfatici regionali, dar se vindecă cu antibiotice. Netratată, boala poate avea consecinţe grave, uneori sechele permanente. De regulă aceste complicaţii pot fi prevenite dacă tratamentul este iniţiat într-un stadiu incipient.

Se recomandă ***doxiciclină*** 100 mg p.o. de 2 ori/zi, timp de 21 de zile.

Doxiciclina este contraindicată la gravide şi la femeile care alăptează. Poate să determine reacţii adverse gastro-intestinale (dispepsie, greaţă, diaree), hiperpigmentarea dinţilor, unghiilor şi a tegumentului.

Tratamente alternative:

- *Eritromicină* 500 mg p.o. de 4 ori/zi, 21 de zile sau
- *Tetraciclină* 500 mg p.o. de 4 ori/zi, 21 de zile sau
- *Azitromicină* 500 mg/zi 7-14 zile. [4]

Unii pacienţi cu boală avansată pot avea nevoie de tratament pentru o durată mai mare de 21 de zile.

Numai în lipsa altor opţiuni, se sugerează folosirea ca tratament a *Moxifloxacinei* (400 mg o dată pe zi, timp de 21 de zile, pe cale orală), *Minociclinei* (300 mg doza de încărcare, urmată de 200 mg de două ori pe zi, timp de 21 de zile) sau *Rifampicinei* (600 mg o dată pe zi, timp de 3 săptămâni, pe cale orală). [4]

La pacienţii cu co-infecţie HIV, tratamentul este acelaşi. [4]

Ganglionii fluctuenţi trebuie aspiraţi prin pielea sănătoasă. Incizia şi drenarea lor sau excizia pot întârzia vindecarea. Pentru tratamentul sechelelor, cum ar fi stricturile şi/sau fistulele, poate fi necesară intervenţia chirurgicală, inclusiv chirurgia genitală reconstructivă.

Aşteptările după un tratament corect sunt:

- în boala ano-rectală, simptomele ar trebui să se rezolve în una–două săptămâni de la începerea terapiei cu antibiotice;
- în boala inghinală, simptomele pot persista mai multe săptămâni, iar vizitele de urmărire ar trebui implementate.

Pacienții trebuie să se abțină de la orice contact sexual până la terminarea tratamentului.

Toți bolnavii trebuie să fie intervievați în scopul depistării contacților din ultimele 3 luni, care vor fi la rândul lor tratați.

În conformitate cu reglementările Ministerului Sănătății, **fiecare caz de LGV trebuie raportat.**

Bibliografie selectivă

1. E Lanjouw, S Ouburg, HJ de Vries, A Stary, K Radcliffe, M Unemo - *2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections,* International Journal of STD & AIDS 0(0) 1–16; DOI: 10.1177/0956462415618837.
2. Collége des Enseignants de Dermato-Vénéréologie de France (CEDEF) - *Infections sexuellement transmissibles (IST)***,** Ann Dermatol Venereol, 2018 (1, March: S73-S87
3. George Creatsas, Efthimios Deligeoroglou - *Microbial ecology of the lower genital tract in women with sexually transmitted diseases,* Journal of Medical Microbiology, 201 (61): 1347–1351.
4. H.J.C. de Vries, B. de Barbeyrac, N.H.N. de Vrieze, J.D Viset, J.A. White, M. Vall-Mayans, M. Unemo *Guidelines 2019 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum*, JEADV, 2019 (33): 1821–1828.
5. Josefina López de Munain - *Epidemiology and current control of sexually transmitted infections. The role of STI clinics*, Enferm Infecc Microbiol Clin. 2019;37(1): 45–49
6. Angelika Stary - *The Changing Spectrum of Sexually Transmitted Infections in Europe*, Acta Derm Venereol 2020; 100: adv 00114: 242-247.
7. Surveillance Report - *Lymphogranuloma venereum Annual Epidemiological Report for 2018*, European Centre for Disease Prevention and Control. Lymphogranuloma venereum. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018.
8. Guide pour la prise en charge des infections sexuellement transmissibles, Organisation mondiale de la Santé 2005.
9. Ordinul ministrului sănătăţii, nr.1342/2013, pentru aprobarea metodologiei de supraveghere a infecţiilor cu transmitere sexuală.
10. Virgil Pătraşcu - *Boli dermatologice şi infecţii sexual-transmisibile*, ediția a V-a Editura Sitech, Craiova, 2020: 810-811.
11. P. Morel – *Infections sexuellement transmissibles rares* IN Saurat J. H., Grosshans E., Laugier P., Lachapelle J. M , Dermatologie et infections sexuellement transmissibles, 4º édition, Ed. Masson, 2004: 219-220.
12. Rim S. Ishak, Samer H. Ghosn – *Lymphogranuloma Venereum* IN: Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, Barbara A. Gilchrest, Amy S. Paller, David J. Leffell, Klaus Wolff, Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine eighth edition, volume two: USA: Ed. McGraw-Hill Medicine, 2012: 2505-2510.
13. Angelika Stary, Georg Stary - *Imfestatioms*, IN: Jean L. Bolognia, Joseph L Jorizzo, Julie V Schaffer. Dermatology, third edition, volume two, Editorial Saunders, Reino Unido, 2012: 1386-1387.

INFECŢIILE CU *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*, SEROTIPURILE D-K

Simona Roxana Georgescu, Vasile Benea

Definiţie

Infecţiile uro-genitale cu *Chl. trachomatis* sunt infecţii cu transmitere sexuală determinate de serotipurile D-K ale *Chl. trachomatis,* bacterie Gram-negativă întâlnită aproape în exclusivitate la om; de asemenea, serotipurile D-K pot produce conjunctivită, iar la copii pneumonie. Alte serotipuri ale *Chl. trachomatis* dintre cele 15 implicate în patologia umană sunt A, B, Ba și C, care determină trahomul, în timp ce serotipurile L1-L3 sunt agenții etiologici ai limfogranulomatozei veneriene (capitolul III). Spre deosebire de serotipurile L, serotipurile D-K sunt mai puţin invazive, afectând doar mucoasele.

Epidemiologie

Infecţiile genitale cu *Chlamydia trachomatis* sunt printre cele mai răspândite ITS de etiologie bacteriană. Astfel, potrivit estimărilor OMS, în 2012 au fost 127.200.000 de cazuri de infecții genitale cu *Chl. trachomatis,* numărul lor fiind depășit doar de cel al infecțiilor cu *Trichomonas vaginalis* – 156.000.000. [1] În 2019 în România au fost raportate 14 cazuri (incidență de 0,07 la 100.000 locuitori), numărul real de cazuri fiind mult mai mare.[2] În același an, în Uniunea Europeană au fost înregistrate 434.184 cazuri (incidență de 157 la 100.000 locuitori, în creștere față de anii anteriori), fiind principala ITS. [2] În Statele Unite, în 2020, au fost raportate 1.579.885 de cazuri. [3]

Studiile de screening efectuate la femeile active sexual au evidențiat că între 8 și 40% dintre acestea (în medie 15%) sunt infectate cu *Chl. trachomatis*. De asemenea se apreciază că aproximativ 10% dintre bărbații activi sexual asimptomatici sunt infectați. Infecțiile uro-genitale cu *Chl. trachomatis* se transmit aproape exclusiv prin contact sexual. Riscul de

transmitere a infecției în cursul unui singur raport sexual este mai mic decât în cazul gonoreei, fiind estimat, pe baza testelor folosind PCR, ca fiind de 0,68. Categoriile cu risc crescut față de infecțiile genitale cu *Chl. trachomatis* sunt reprezentate de adolescenți (aproximativ 15% dintre fetele active sexual și 5-10% dintre băieții activi sexual au infecții genitale chlamydiene), persoanele care și-au schimbat recent partenerul sexual, femeile care nu utilizează prezervativ sau care folosesc contraceptive orale, persoanele cu parteneri sexuali multipli, practicarea prostituției, precum și cei cu status socio-economic redus. În cele mai multe țări incidența maximă este întâlnită la adolescentele din grupa de vârstă 15-19 ani, urmate de femeile tinere din grupa 20-24 de ani. [4,5]

Etiologie

Chlamydia sp., microorganisme procariote, sunt paraziți intracelulari obligatorii. Au perete și membrană celulară asemănătoare bacteriilor Gram-negative; însă, se deosebesc de celelalte microorganisme prin ciclul lor de creștere particular. Se descriu două forme distincte: corpii elementari (forma infecțioasă), adaptați existenței extracelulare și corpii reticulați sau inițiali (forma replicativă), adaptați mediului intracelular. [6] *Corpii elementari*, cu un diametru de 350 nm și inerți din punct de vedere metabolic, sunt foarte infecțioși. După ce se atașează de celulă, traversează peretele celular prin fagocitoză, pinocitoză sau endocitoză mediată de receptori. La scurt timp după pătrunderea în celulă, corpii elementari se transformă în *corpi reticulați*, care au o talie mai mare (800-1.000 nm), nu pot infecta alte celule și încep să se dividă binar în interiorul endozomilor ("*incluziile chlamydiene intracitoplasmatice*"). Ulterior, corpii reticulați se reorganizează în corpi elementari, astfel încât după 48-72 de ore întreaga citoplasmă a celulelor infectate poate fi înlocuită de incluzii care conțin sute sau mii de corpi elementari. Eliberarea corpilor elementari se produce prin extruziunea incluziilor și/sau prin liza celulelor gazdă. În culturile tisulare ciclul celular al *Chl. trachomatis* durează 48-72 de ore.

Celulele țintă ale serotipurilor D-K ale *Chl. trachomatis* sunt reprezentate de celulele epiteliale columnare ale endocolului și tractului genital superior la femei, de epididim și, posibil, de prostată la bărbați, de uretră, rect și conjunctivă la ambele sexe și de mucoasele conjunctivă și ale tractului respirator la nou-născuți. În funcție de țesutul afectat apar manifestările clinice specifice.

Celulele infectate produc IL-8 şi alte citokine proinflamatorii, determinând apariţia unui răspuns neutrofilic; în producerea citokinelor proinflamatorii, un rol important îl au lipozaharidele chlamydiene. Ulterior, infiltratul neutrofilic este înlocuit de un infiltrat conţinând limfocite, macrofage, plasmocite şi eozinofile. Pe măsură ce inflamaţia acută se remite, la nivelul submucoasei se formează foliculi limfoizi (agregate de limfocite şi macrofage); epiteliul supraiacent se subţiază sau chiar se poate necroza. Se vindecă prin fibroză şi apariţia de cicatrice. Dacă primul episod infecţios se rezolvă de obicei fără sechele importante, infecţiile recidivante sau latente determină un răspuns inflamator accentuat, cu distrugeri tisulare şi cicatrice importante. Inflamaţia şi distrugerile tisulare se datorează mai ales răspunsului imun al organismului gazdă.

Infecţia naturală conferă doar protecţie parţială şi temporară faţă de reinfecţie. Se pare că în protecţia faţă de *Chlamydia* spp intervin limfocite Th1 şi anticorpi direcţionaţi împotriva unor epitopi ai proteinelor de pe suprafaţa externă a membranei; de asemenea, prezenţa anticorpilor influenţează şi severitatea afectării tractului genital superior.

Aspecte clinice

Principalele manifestări ale infecţiei uro-genitale cu *Chl. trachomatis* apar la nivelul mucoaselor infectate, fiind urmate de infecţiile ascendente şi de sechelele tardive. În 50% din cazuri la bărbaţi şi 80% din cazuri la femei infecţia cu *Chl. trachomatis* evoluează asimptomatic.

La **bărbaţi, *uretrita*** cu *Chl. trachomatis* reprezintă cea mai frecventă cauză a uretritelor negonococice (30-50%) şi postgonococice (peste 50%) simptomatice; de asemenea, *Chl. trachomatis* poate fi izolată de la aproximativ 20% (5-50%) dintre bolnavii cu uretrită gonococică. După o *incubaţie* medie de 7-14 zile (între 48 de ore şi 2 luni), apare de obicei o uretrită subacută cu secreţie seroasă, puţin abundentă, mai accentuată dimineaţa („picătura matinală”), spontană sau provocată prin presiune asupra uretrei. În 15-20% din cazuri evoluează acut, cu secreţie mucopurulentă sau purulentă (uneori dificil de diferenţiat clinic de cea din gonoree) şi dureri la micţiune. Principalele complicaţii ale uretritei sunt epididimita şi artrita reactivă.

Chl. trachomatis reprezintă alături de *N. gonorrhoeae* principala cauză de ***epididimită*** la bărbaţii sub 35 de ani. De obicei se asociază cu uretrită şi este unilaterală; epididimul şi, eventual, testiculul, se tumefiază rapid, însoţindu-se de durere severă. Nu au fost stabilite implicaţiile epididimitei

chlamydiene asupra fertilității[7,8]; este posibil să se însoțească de blocarea epididimului și de oligozoospermie. *Chl. trachomatis* este implicată în unele cazuri de ***prostatită*** cronică sau amicrobiană. La cei care practică sexul anal poate apărea ***proctita acută***, însă fără complicațiile din limfogranulomatoza veneriană; se manifestă prin dureri, secreţii mucoase, purulente şi/sau sanghinolente, diaree, rectoragii etc. ***Artrita reactivă*** este un răspuns mediat imunologic care apare la distanță de un focar infecțios. Cel mai frecvent factor declanşator este reprezentat de *Chl. trachomatis*; alți agenți infecțioși implicați sunt enterobacteriile (*Shigella, Salmonella, Yersinia, Campylobacter*), *N. gonorrhoeae*, HIV etc. Într-o treime din cazuri artrita reactivă apare în cadrul ***sindromului Reiter*** (artrită reactivă, conjunctivită, uretrită); este întâlnit mai ales la pacienţii HLA B-27 - pozitivi.

La **femei**, *Chl. trachomatis* este agentul infecțios cel mai frecvent implicat în ***cervicită***; în mod tipic este afectat endocolul uterin (endocervicită). În 30-50% din cazuri, aceste cervicite sunt asimptomatice. În formele simptomatice apar scurgeri mucopurulente prin ostiumul cervical sau cervicită hipertrofică, cu sângerări după contactul sexual. La multe dintre femeile cu cervicită se asociază și infecția asimptomatică cu *Chl. trachomatis* a tractului genital superior. *Chl. trachomatis* nu poate infecta celulele epiteliului scuamos al vaginului femeilor adulte; totuși, înainte de pubertate, atunci când vaginul are un epiteliu de tranziție, poate determina ***vaginită***. De asemenea, *Chl. trachomatis* poate fi implicată la femei și în ***uretrite*** (secundare cervicitei sau izolate), ***bartholinite*** sau ***proctite***. Netratate, infecțiile simptomatice cu *Chl. trachomatis* se remit la 70-80% dintre paciente în următoarele 4 săptămâni; în cele mai multe din cazuri persistă însă sub formă de infecție asimptomatică care se poate manifesta ulterior prin complicații (boala inflamatorie pelvină și sechelele sale).

Boala inflamatorie pelvină cuprinde o asociere de manifestări clinice de endometrită, salpingită, abcese tubo-ovariene, pelviperitonită și de alte complicații locale. *Chl. trachomatis* determină aproximativ 20% (5-51%) dintre formele acute ale bolii inflamatorii pelvine; alți agenți etiologici ce pot fi implicați sunt *N. gonorrhoeae*, *M. hominis* și unele bacterii facultativ anaerobe din microflora vaginală. Agenții ITS sunt responsabili de aproximativ 90% din cazurile de boală inflamatorie pelvină acută. Este mai frecventă la adolescente și la femeile cu dispozitive intrauterine, la cele care utilizează dușurile intravaginale sau au vaginoză bacteriană. Boala inflamatorie pelvină determinată de *Chl. trachomatis* are de obicei o evoluție cronică sau subacută, paucisimptomatică; în schimb, examenul laparoscopic

evidențiază frecvent modificări inflamatorii importante la nivelul trompelor. Se complică cu ***sindromul de durere cronică pelvină*** sau cu cicatrice ale trompelor uterine și consecutiv cu riscul de ***sarcină ectopică*** și de ***sterilitate secundară***. ***Perihepatita*** – sindromul Fitz-Hugh-Curtis – caracterizat prin inflamaţia capsulei hepatice, dar fără afectare parenchimatoasă, poate apărea la 5-10% dintre femeile cu boală inflamatorie pelvină determinată de *Chl. Trachomatis*.[9]

Gravidele cu infecții genitale cu *Chl. trachomatis* au un risc crescut de avorturi spontane, de ruptură precoce a membranelor și de naștere prematură.

Nou-născuții din mame cu infecții chlamydiene pot avea greutate scăzută la naștere și un risc crescut de conjunctivită sau de pneumonie; de asemenea, la nou-născuți sunt frecvente infecțiile asimptomatice oro-faringiene, rectale sau genitale. [10] Se infectează de obicei în timpul nașterii prin contactul direct cu secrețiile cervicale și mai rar perinatal (pot fi infectați și unii copii născuți prin cezariană) sau de la personalul de îngrijire (de exemplu prin contact mână-ochi). Conjunctivita *(ophtalmia neonatorum – Chl. trachomatis* este principalul agent etiologic) apare de obicei la 5-12 zile de la naștere, iar pneumonia la 4-12 săptămâni.

Diagnostic

Pentru ***diagnosticul de laborator*** este necesar ca eșantionul prelevat să conțină celule obținute prin raclarea mucoasei. [11]

Metoda de referință rămâne ***cultura celulară*** efectuată pe medii speciale (HeLa-229; Mc Coy; celule renale de pui de hamster – BK-21 etc.); are o sensibilitate de 40-85% și necesită recoltări invazive (col, uretră).

Examenul direct pe frotiu poate evidenția incluzii intracitoplasmatice, dar are sensibilitate redusă, nemaifiind recomandat pentru diagnostic.

Detectarea antigenelor de *Chl. trachomatis* prin imunofluorescență directă, teste ELISA sau prin teste rapide (imunoperoxidare, latex etc.) are sensibilitate redusă față de cultură, nefiind indicată pentru infecțiile asimptomatice.

Evidențierea unor ***secvențe de acizi nucleici*** prin hibridare simplă (PACE) sau, mai ales, prin ***reacții de amplificare genică*** (NAAT's – *nucleic acid amplification*) are o sensibilitate superioară culturii; astfel, NAAT's permit identificarea *Chl. trachomatis* dintr-un eșantion de urină. NAAT's reprezintă testul de elecție pentru diagnosticul de laborator al infecțiilor genitale cu *Chl. Tracomatis*. [12-14] Unele truse permit şi diagnosticul concomitent al infecţiei gonococice.

Examenul serologic *(IgM, IgA, IgG)* are valoare limitată, nefiind util pentru diagnosticul infecţiilor genitale joase cu *Chl. trachomatis*. Poate contribui la stabilirea diagnosticului atunci când evidenţiază seroconversia pe seruri pereche. De asemenea, poate fi util *pentru stabilirea stadiului de evoluţie al bolii.*

Indicaţiile de efectuare a testelor de laborator pentru diagnosticul *Chl. trachomatis* sunt reprezentate de:

- manifestări de infecţie a tractului genital inferior cu *Chl. trachomatis;*
- conjunctivită produsă de *Chl. trachomatis;*
- complicaţii ale infecţiei cu *Chl. trachomatis* (ex: boală inflamatorie pelvină, infertilitate tubară, orhiepididimită, conjunctivită);
- screening-ul persoanelor cu parteneri sexuali noi sau cu parteneri multipli care nu utilizează deloc sau nu utilizează consecvent prezervativul;
- screening-ul femeilor în timpul sarcinii;
- excluderea infecţiei cu *Chl. trachomatis* înaintea unor intervenţii medicale (ex: întreruperea de sarcină, montarea unui sterilet, inseminarea artificială etc.).

Diagnosticul diferenţial al uretritelor determinate de serotipurile D-K ale *Chl. trachomatis* include alte uretrite produse de agenţi etiologici ai ITS (gonococ, *Mycoplasma* sp, *Ureaplasma* sp, *Trichomonas vaginalis*, virusul herpes simplex etc.), bacili Gram-negativi, fungi, de agenţi chimici sau corpi străini etc.

Tratament

Tratament sistemic

Obiectivele **tratamentului** sunt reprezentate de**:** vindecarea infecției, prevenirea apariției complicațiilor și întreruperea transmiterii infecției la partenerii sexuali și, în cazul gravidelor, la nou-născuți.

Chl. trachomatis este sensibilă la tetracicline, macrolide (eritromicină, claritromicină, azitromicină, josamicină etc.), rifampicină și unele fluor-chinolone. Pentru o perioadă de timp tratamentul standard a fost reprezentat de ***doxiciclină***. Ulterior s-a demonstrat că ***azitromicina***, azalidă aparținând familiei macrolidelor, cu un timp de înjumătățire mare (aproximativ 67 de ore), administrată în doză unică de 1 g p.o. este la fel de eficientă ca și o cură de 7 zile cu doxiciclină, 100 de mg p.o. de 2 ori pe zi. Se concentrează foarte bine în macrofage (ca și claritromicina), realizând niveluri tisulare superioare

celor serice. Azitromicina este singurul antibiotic care poate fi administrat în doză unică pentru tratamentul infecției cu *Chl. trachomatis*; de asemenea este eficientă și în tratamentul uretritei negonococice (în etiologia căreia sunt implicate *Chl. trachomatis, Mycoplasma* spp și alți germeni). Totuși, în 5-13% din cazuri au fost observate recidive precoce după tratamentul minut cu azitromicină; o parte dintre aceste recidive pot fi atribuite reinfecției. Dintre flourchinolone, ***ofloxacina*** și ***levofloxacina*** sunt la fel de eficiente ca și doxiciclina sau azitromicina. Fluorchinolonele nu pot fi administrate la gravide și înainte de vârsta de 18 ani; în plus, sunt scumpe și nu au proprietăți farmacocinetice superioare azitromicinei sau doxiciclinei.

Tratamentul **infecțiilor genitale acute necomplicate** cu *Chl. trachomatis* este prezentat în tabelul IV.1. [15-18] Deoarece este mai ieftină, doxiciclina a reprezentat mult timp tratamentul de elecție. Totuși, în situațiile în care complianța bolnavilor este scăzută și nu poate fi asigurată urmărirea acestora, este de preferat azitromicina în doză unică. Eritromicina este mai puțin eficientă decât doxiciclina și azitromicina; în plus, complianța este redusă datorită efectelor adverse gastro-intestinale. Alte macrolide eficiente în tratamentul infecțiilor genitale cu *Chl. trachomatis* sunt claritromicina și roxitromicina, dar experiența clinică este redusă. Ofloxacina este la fel de activă ca și doxiciclina sau azitromicina, dar este mai scumpă și nu are avantaje suplimentare.

Pentru a reduce riscul transmiterii în continuare a infecției, se va recomanda bolnavilor tratați pentru infecții genitale cu *Chl. trachomatis* să se abțină de la contactul sexual timp de 7 zile în cazul dozei unice sau până la completarea curei de tratament; de asemenea, pentru prevenirea reinfecției bolnavii nu vor avea contact sexual cu partenerii anteriori până ce aceștia nu sunt tratați.

Tratamentul formelor speciale

Gravidele nu vor fi tratate cu cicline (doxiciclină, tetraciclină), fluorchinolone sau eritromicină estolat. Se utilizează eritromicina propionil, amoxicilina sau josamicina (tabelul IV.1). Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării azitromicinei la gravide și la femeile care alăptează. Studii preliminare sugerează că ar fi eficientă și sigură, dar datele nu sunt suficiente pentru a o putea recomanda în tratamentul de rutină al infecțiilor chlamydiene din sarcină.

La pacienții cu **infecție HIV/SIDA** și infecții uro-genitale cu *Chl. trachomatis* se recomandă utilizarea aceloraşi scheme terapeutice.

Pentru prevenirea infecțiilor chlamydiene la **nou-născuți** se recomandă screeningul prenatal al gravidelor (mai ales la cele sub 25 de ani sau cu parteneri sexuali multipli). Prevalența infecției cu *Chl. trachomatis* la gravide este de aproximativ 5% și nu este influențată de rasă sau status economic. Profilaxia oculară neonatală cu nitrat de argint sau cu unguente oftalmice nu împiedică și transmiterea *Chl. trachomatis* de la mamă la nou-născut deoarece nu elimină și starea de purtător nazo-faringian. Infecția perinatală cu *Chl. trachomatis* se poate manifesta simptomatic prin conjunctivită sau pneumonie; de asemenea, se poate produce și infecția asimptomatică a orofaringelui, tractului genital și a rectului care poate persista până la vârsta de 2 ani. Infecțiile simptomatice se tratează cu eritromicină (tabelul IV.1). Deoarece eficacitatea acesteia este de aproximativ 80%, se recomandă urmărirea atentă a copilului; adeseori este necesară o a doua cură de tratament. Nou-născuții ale căror mame au infecții netratate cu *Chl. trachomatis* vor fi monitorizați pentru surprinderea cât mai precoce a eventualelor semne de infecție; nu se recomandă antibioticoterapia profilactică.

În cazul evidențierii unei infecții genitale cu *Chl. trachomatis* la **copiii** cu vârsta de peste 1 an se va avea în vedere posibilitatea abuzului sexual. Pentru diagnostic se vor folosi cu precădere culturile celulare deoarece în cazul celorlalte metode pot apărea reacții încrucișate cu flora fecală. Tratamentul este prezentat în tabelul IV.1; în cazul utilizării eritromicinei poate fi necesară o a doua cură de tratament.

Situațiile clinice în care implicarea *Chl. trachomatis* este suficient de frecventă pentru a putea justifica **tratamentul prezumptiv** pentru *Chl. trachomatis* al bolnavilor și partenerilor sexuali sunt reprezentate de uretrita negonococică, epididimita la bărbații sub 35 de ani, boala inflamatorie pelvină și orice formă de gonoree.

Deoarece de obicei agenții etiologici ai **bolii inflamatorii pelvine** nu pot fi cunoscuți, se recomandă un tratament similar indiferent de etiologie (cap. II - tabelul II.2). Regimul terapeutic care utilizează cefotetanul sau cefoxitinul/doxiciclina este eficient pe *Chl. trachomatis, N. gonorrhoeae* și pe cele mai multe dintre bacteriile facultativ anaerobe sau anaerobe; alte cefalosporine de generația a doua sau a treia (ceftriaxona, cefotaxima, ceftizoxima etc.) sunt mai puțin active pe bacteriile anaerobe. Tratamentul cu clindamicină/gentamicină este activ pe toate tulpinile de *N. gonorrhoeae* și pe multe dintre bacteriile vaginale, dar are activitate suboptimală pe *Chl. trachomatis;* de aceea este preferat atunci când posibilitatea infecției cu

Tabelul IV.1. Tratamentul infecțiilor cu *Chl. trachomatis* (serotipurile D-K)

A. Infecții acute necomplicate (uretrită, cervicită) *Tratament de elecție:* • Azitromicină, 1 g p.o., în doză unică *sau* • Doxiciclină, 100 mg p.o. de 2 ori pe zi, 7 zile.
Alternative: • Eritromicină, 500 mg p.o. de 4 ori pe zi, 7 zile *sau* • Tetraciclină, 500 mg p.o. de 4 ori pe zi, 7 zile *sau* • Ofloxacină, 200-300 mg p.o. de 2 ori pe zi, 7 zile *sau* • Levofloxacină, 500 mg p.o. de 2 ori pe zi, 7 zile *sau* • Claritromicină, 250 mg p.o. de 2 ori pe zi, 7 zile *sau* • Roxitromicină, 150 mg p.o. de 2 ori pe zi, 7 zile.
B. Gravide *Tratament de elecție:* • Eritromicină, 500 mg p.o. de 4 ori pe zi, 7 zile, *sau* • Amoxicilină, 500 mg p.o. de 3-4 ori pe zi, 7-14 zile *sau* • Josamicină, 750 mg p.o. de 2 ori pe zi, 7 zile. *Alternative:* • Eritromicină, 250 mg p.o. de 4 ori pe zi, 14 zile, *sau* • Azitromicină, 1 g p.o., în doză unică.
C. Nou-născuți (conjunctivită, pneumonie) • Eritromicină, 50 mg/kg/zi (doză împărțită în 4 prize), 14 zile, eventual în asociere cu unguent cu eritromicină de 4 ori pe zi.
D. Copii *Copii cu greutatea sub 45 de kg:* • Eritromicină, 50 mg/kg/zi (doză împărțită în 4 prize), 10-14 zile. *Copii cu greutatea peste 45 de kg, dar având sub 8 ani*: • Azitromicină, 1 g p.o. în doză unică, *sau* • Eritromicină, 50 mg/kg/zi (doză împărțită în 4 prize), 10-14 zile. *Copii peste 8 ani* • Azitromicină, 1 g p.o. în doză unică, *sau* • Doxiciclină, 100 mg p.o. de 2 ori pe zi, 7-14 zile, *sau* • Eritromicină, 500 mg de 4 ori pe zi, 10-14 zile.

Chl. trachomatis este redusă, când este probabilă infecția cu floră anaerobă (boală inflamatorie pelvină recidivantă) sau când se suspicionează prezența unui abces pelvin. Pentru celelalte scheme terapeutice experiența clinică este redusă. În boala inflamatorie pelvină acută poate fi activă și azitromicina, 500 mg i.v., 1-2 zile, apoi 250 mg pe zi, 5-12 zile.

Monitorizare post tratament

După completarea tratamentului, bolnavii vor fi testați pentru *Chl. trachomatis* doar dacă simptomatologia persistă, se bănuiește că pacienții nu au respectat indicațiile terapeutice sau au fost tratați cu eritromicină; de asemenea, testarea postterapeutică este indicată și la gravide. Testarea se va face la cel puțin 4 săptămâni de la terminarea tratamentului (mai devreme, datorită numărului redus de chlamydii, pot apărea rezultate fals negative; mai mult, în cazul unui tratament eficient pot apărea rezultate fals pozitive datorită eliminării în continuare a unor microorganisme moarte). [19,20]

Evoluţie şi prognostic

Sub tratament corespunzător, evoluția infecțiilor genitale cu *Chl. trachomatis* necomplicate este favorabilă, fără sechele. Netratate sau tratate cu întârziere, pot evolua spre complicații [21]

Atitudinea terapeutică pentru partenerii sexuali

Partenerii sexuali ai bolnavilor din ultimile 60 de zile dinaintea apariției simptomelor trebuie examinați și tratați. De asemenea trebuie tratați ultimii parteneri sexuali ai bolnavilor, chiar dacă relația este mai veche de 60 de zile.

Profilaxie

Infecția naturală cu *Chl. trachomatis* nu conferă imunitate față de reinfecție. Deoarece vaccinarea folosind microorganismul în întregime determină, ca și infecția naturală, o combinație de efecte benefice și nefavorabile, sunt depuse eforturi considerabile pentru identificarea unor epitopi care să fie utilizați pentru obținerea unui **vaccin** eficient.

Profilaxia primară a infecțiilor genitale cu *Chl. trachomatis* se bazează pe măsuri de modificare a comportamentului sexual care să reducă riscul de infecție (debut tardiv al vieții sexuale, număr redus de parteneri sexuali, utilizarea prezervativului și/sau a spermicidelor care conțin nonoxinol 9) și identificarea și tratamentul persoanelor infectate prin screeningul persoanelor cu risc crescut (în special tinere sub 20 de ani active sexual sau femei între 20 și 24 de ani care nu folosesc prezervativul sau au mai mult de un partener sexual în ultimile 3 luni).

Declararea cazurilor

Declararea cazurilor de infecții genitale cu *Chl. trachomatis* este obligatorie. Se efectuează de către medicii dermato-venerologi și ginecologi conform fișei de investigație epidemiologică și declarare a cazului nou de ITS.

Bibliografie selectivă

1. Rowley J, Vander Hoom S, Korenromp S, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Global and regional estimates of the prevalence and estimates of four curable sexually transmitted infections in 2016. Bull World Health Org 2019.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases for Sexually Transmitted Infections (2019 data)
3. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2020. Chlamydia. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; October 2021.
4. Datta SD, Sternberg M, Johnson RE, et al. Gonorrhea and chlamydia in the United States among persons 14 to 39 years of age, 1999 to 2002. Ann Intern Med 2007; 147:89.
5. Dudareva-Vizule S, Haar K, Sailer A et al. *Chlamydia trachomatis* laboratory sentinel team. Establishment of a voluntary electronic *Chlamydia trachomatis* laboratory surveillance system in Germany, 2008 to 2014. Eurosurveillance 2016; 22 (6):pii:30459.
6. Bastidas RJ, Elwell CA, Engel JN, Valdivia RH. Chlamydia intracellular survival strategies. Cold Spring Harb Perspect Med 2013; 3: a010256
7. Cunningham KA, Beagley KW. Male genital tract chlamydial infection: implications for pathology and infertility. Biol Reprod 2008; 79 (2): 180-9.
8. Fode M, Fusco F, Lipshultz L, Weidner W. Sexually transmitted disease and male infertility: A systematic review. Eur Urol Focus 2016: 383-93.
9. Fitz-Hugh Jr T. Acute gonococcic peritonitis of the right upper quadrant in women. JAMA 1934; 102:2094.
10. Liu B, Roberts CL, Clarke M, et al. Chlamydia and gonorrhoea infections and the risk of adverse obstetric outcomes: a retrospective cohort study. Sex Transm Infect 2013; 89:672.
11. Meyer T. Diagnostic procedures to detect *Chlamydia trachomatis* infections. Microorganisms 2016; 4: e25.
12. CDC. Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*-2014. MMWR Recomm Rep 2014;63(No. RR-2). PMID:24622331
13. Masek BJ, Arora N, Quinn N, et al. Performance of three nucleic acid amplification tests for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by use of self-collected vaginal swabs obtained via an Internet-based screening program. J Clin Microbiol 2009; 47:1663–7. PMID:19386838 .

14. Knox J, Tabrizi SN, Miller P, et al. Evaluation of self-collected samples in contrast to practitioner-collected samples for detection of *Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae*, and *Trichomonas vaginalis* by polymerase chain reaction among women living in remote areas. Sex Transm Dis 2002; 29:647–54. PMID:12438900 . org/10.1097/00007435-200211000-00006
15. Ghid de diagnostic și tratament al infecțiilor transmise sexual. Anexa 1 la Ordinul Ministerul Sănătății nr. 1342/2013.
16. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021; 70:1–187.
17. British Association for Sexual Health and HIV. BASHH Clinical Effectiveness Group Guidelines. .
18. Word Health Organization. *Guidelines for the management of sexually transmitted diseases.* Geneva, 2016.
19. Renault CA, Israelski DM, Levy V, Fujikawa BK, Kellogg TA, Klausner JD. Time to clearance of *Chlamydia trachomatis* ribosomal RNA in women treated for chlamydial infection. Sex Health 2011; 8:69–73. PMID:21371385 819.
20. Lazenby GB, Korte JE, Tillman S, Brown FK, Soper DE. A recommendation for timing of repeat *Chlamydia trachomatis* test following infection and treatment in pregnant and nonpregnant women. Int J STD AIDS 2017; 28:902–9. PMID:27864473 https://doi.org/10.1177/0956462416680438
21. Geisler WM, Wang C, Morrison SG, Black CM, Bandea CI, Hook EW 3rd. The natural history of untreated *Chlamydia trachomatis* infection in the interval between screening and returning for treatment. Sex Transm Dis 2008; 35:119–23. PMID:17898680 OLQ.0b013e318151497d

ȘANCRUL MOALE

Constantin Stoian

Definiţie

Șancrul moale este o infecție transmisibilă sexual determinată de bacilul Haemophilus ducreyi, caracterizată prin apariția de ulcerații genitale dureroase. [1]

Epidemiologie

Șancroidul este o infecție rară în țările occidentale, fiind mai des întâlnită în țări subdezvoltate cum ar fi India, Kenya, Botswana. Proporția șancrului moale în cadrul bolilor transmisibile sexual care evoluează cu ulcerație este în jur de 15%. Un factor de risc îl reprezintă călătoria în țările cu prevalență mai mare a acestei boli, precum și prostituția. [1,2,3]

Etiologie

Șancrul moale este produs de către Haemophilus ducreyi, un bacil Gram negativ, facultativ anaerob, care examinat la microscop se organizează în șiraguri care dau impresia de banc de pești [2]. Bacilul penetrează pielea sau mucoasa genitală în zonele cu microfisuri și invadează epiteliul prin intermediul unei toxine care determină necroza. Alt mecanism implicat în patogenia acestei infecții este reprezentat de secreția unei proteine antifagocitice care blochează acțiunea macrofagelor. [1]

Aspecte clinice

Perioada de incubație este de la trei la șapte zile. [2] Infecția este frecvent asimptomatică la femei. La bărbați, de obicei apare o papulă care apoi evoluează spre pustulă care ulterior ulcerează. Ulcerația are marginile neindurate și este acoperită de un depozit gri-gălbui. Este foarte posibil să apară leziuni multiple. [1,2] Ulcerația este de obicei foarte dureroasă.

Limfadenopatia inghinală este dureroasă, frecvent unilaterală și apare la o săptămână sau două de la apariția leziunilor genitale. Limfadenopatia poate abceda, cu apariția de fistule. [2]

Diagnostic

Testele folosite pentru a identifica organismul sunt colorația Gram, cultura și PCR. Colorația Gram poate pune în evidență bacilli Gram negativi așezați sub formă de bancuri de pești. Întrucât cultura necesită medii speciale (Amies, Stuart, incubare trei zile la 33°, cu 5% CO2) [2] și PCR-ul nu este disponibil pe scară largă, un diagnostic de certitudine nu este întotdeauna posibil și se apelează la criterii clinice și paraclinice de excludere după cum urmează. Pacientul infectat cu Haemophillus ducreyi este mai probabil să aibă mai multe ulcerații genitale, nu se evidențiază Trepponema pallidum la microscopia în câmp întunecat, tipul de ulcerație și limfadenopatia sunt compatibile cu tabloul clinic al șancrului moale. Dacă toate aceste criterii sunt îndeplinite este foarte probabil ca pacientul să aibă infecție cu Haemophilus ducrey. [3,4]

Tratament

Tratament sistemic

Tratamentul sistemic constă în administrarea de Azitromicină 1 g în doză unică orală sau Ceftriaxona 250 mg, intramuscular în doză unică sau Eritromicina 500 mg de trei ori pe zi,oral 7 zile sau Ciprofloxacina 500 mg de două ori pe zi, oral, trei zile. [1]

Tratamentul local constă în aplicarea de comprese cu antiseptic până la vindecarea ulcerației.

Tratamentul formelor speciale

În cazul gravidelor nu se va administra Ciprofloxacina. În cazul abcedării limfadenopatiilor se va efectua drenajul chirurgical al acestora. [2]

Monitorizarea post tratament

Ameliorarea stării clinic se așteaptă în trei până la șapte zile de la începutul tratamentului. Dacă ameliorarea nu se produce trebuie luați în considerare următorii factori: corectitudinea diagnosticului, coinfecția cu alt

germene, coinfecția HIV, rezistența la antibiotic, lipsa aderenței la tratament. La pacienții neresponsivi la terapiile enumerate este posibil să fie nevoie de tratamente mai lungi cu Ceftriaxonă sau Ciprofloxacina. Toţi pacienții trebuie testați pentru HIV și sifilis. [2,3,4]

Evoluţie şi prognostic

Prognosticul șancrului moale este favorabil, acesta vindecându-se spontan chiar și fără tratament. Totuși prezența sa favorizează transmiterea altor infecții cu transmitere sexuală. La pacienții coinfectați cu HIV este posibil ca vindecarea să se producă mai greu. La pacienții cu limfadenopatii abcedate, lipsa intervenției chirurgicale poate duce la formarea de ulcerații cronice inghinale.

Atitudinea terapeutică pentru partenerii sexuali

Partenerii din ultimele trei luni trebuie urmăriți și tratați ca și cum ar avea infecţia. [3,4]

Profilaxie

Profilaxia șancroidului este reprezentată de consilierea pacienților în ceea ce privește grupele populaționale de risc, folosirea prezervativului și prezentarea precoce la medic în cazul apariției semnelor de boală. [2]

Bibliografie selectivă

1. Medscape Chancroid, Joseph Adrain Buensallido, MD, Profesor Asociat,Spitalul General din Filipine
2. European guidelline for management of chancroid 2011, vol. 22,, pg.241-244, M. Kemp, Phd MD, J J Christensen, Phd MD, et. all
3. Centers for Disease Control and Prevention. Chancroid (Haemophilus ducreyi) 1996 case definition. (Accessed on April 04, 2016)
4. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015.Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention

GRANULOMUL INGHINAL

Constantin Stoian

Definiţie

Granulomul inghinal (Donovanoza) este o infecție transmisibilă sexual caracterizată prin apariția de leziuni ulcerative persistente și este determinat de Klebsiella granulomatis.[1]

Epidemiologie

Granulomul inghinal este o infecție rară, la ora actuală fiind totuși endemică în zone precum India, Brazilia sau Papua Noua Guinee. [1]

Etiologie

Granulomul inghinal are drept agent etiologic cocobacilul Klebsiella granulomatis, organism intracelular, încapsulat, facultativ aerob. Patogenicitatea acestui microorganism este redusă, întrucât sunt necesare expuneri repetate pentru a se produce infecția. Perioada de incubație este considerată a fi în medie de 50 de zile, putând varia de la 1 la 365 de zile. [2,3] De menționat că transmiterea infecției nu se face în toate cazurile prin contact sexual, fiind posibilă dobândirea acestei boli și prin contact cu suprafețele contaminate.

Aspecte clinice

Leziunea inițială este reprezentată de o papulă care evoluează spre o leziune eritematoasă, lucioasă, care în continuare erodează și poate genera următoarele 4 tipuri de leziuni, care constituie tipurile de boală:

1. Ulcero-granulomatoasă-leziuni exofitice, lucioase, care sângerează cu ușurință;
2. Hipertrofică sau verucoasă- ulcerație cu margini neregulate, ridicate și textură uscată;
3. Necrotică-ulcerație profundă, urât mirositoare;

4. Sclerotică - cu formare de fibroză şi leziuni cicatriceale. [1,3]

Leziunile pot fi unice sau multiple în zona genitală sau mai rar în zone extragenitale (faţă, limbă, gingii, buze). Localizarea extragenitală în cazul nou-născutului sau sugarului semnalează de obicei infectarea la naştere. La bărbat, în cazul leziunilor genitale se întâlnesc leziuni ale glandului, prepuţului, frenului, iar la femeie pot să apară leziuni ale canalului vaginal şi ale cervixului care pot determina apariţia de secreţii vaginale abundente.[1,3] Limfadenopatia este de obicei absentă şi prezenţa ei ar trebui să îndemne la căutarea unei coinfecţii. Leziunile nu sunt spontan rezolutive, ele nu tind să se vindece dacă nu se administrează tratament cu antibiotic. Formele cronice se însoţesc frecvent de depresie.

Diagnostic

Diagnosticul granulomului inghinal este de obicei clinic şi este confirmat prin efectuarea frotiului din leziuni. Frotiul se recoltează cu ajutorul unui tampon, fără spălare prealabilă, fără a aplica o presiune mare, pentru a nu produce sângerare. Produsul patologic se examinează între lamă şi lamelă, prin tehnicile Leishman, Warthin-Stary, RapiDif sau May Grunwald Giemsa. Se evidenţiază histiocite ce conţin cocobacili Gram negativi colorati la extremităţi, dând aspectul de ac de siguranţă. Se pot efectua biopsii, culturi, PCR sau imunofluorescenţă indirectă, dar aceste teste sunt rar accesibile. Pentru identificarea altor patologii asociate se pot recolta biopsii sau se efectuează examene bacteriologice. [1,2,3]

Tratament

Tratamentul sistemic constă în administrarea de antibiotic aparţinând diferitelor clase. De primă intenţie este Azitromicina, administrată după schema: 1 g în prima zi, apoi 500 mg pe zi, 3 săptămâni. Se mai poate administra Doxiciclina 100 mg de două ori pe zi, Ciprofloxacina 750 mg de două ori pe zi, Eritromicina 500 mg de patru ori pe zi sau Trimetoprim/Sulfametoxazol de două ori pe zi, fiecare pe o perioadă de trei săptămâni. În cazul infecţiilor asociate se vor adăuga antibioticele necesare. [3] În formele greu responsive se poate administra Gentamicina 1 mg/kg la 8 ore.

Tratamentul local se face cu comprese cu soluţii antiseptice.

Tratamentul formelor speciale se referă la tratamentul gravidelor, tratamentul copiilor şi la tratamentul formelor care au evoluat pe o perioadă

lungă de timp. Tratamentul formelor care au avut o evoluție îndelungată se face cu cure prelungite de antibiotic. În aceste forme trebuie să se țină cont și de eventuala prezență a depresiei, fiind necesară consilierea psihologică și consult psihiatric. Tratamentul la copii se face cu Azitromicina 20 mg/kg, timp de trei săptămâni. [3]

Monitorizarea post tratament

Având în vedere că leziunile pot recidiva după 18 luni, este necesară monitorizarea periodică a pacientului în această perioadă. [2]

Evoluţie şi prognostic

Leziunile cutanate evoluează perioade lungi de timp dacă nu se administrează tratament cu antibiotic. În tot acest timp pot să apară complicații ca suprainfecții bacteriene secundare și limfedem/elefantiazis. Leziunile persistente pot să dezvolte carcinoame spinocelulare sau, mai rar, carcinoame bazocelulare. Vindecarea se face în anumite cazuri cu apariția fibrozei. De asemenea, este posibil ca în anumite cazuri infecția să disemineze la alte organe și să producă chiar decesul. [2]

Atitudinea terapeutică pentru partenerii sexuali

Cei care au avut contact sexual cu pacienții vor fi urmăriți pentru apariția semnelor clinice de infecție. Nu se recomandă tratament profilactic în acest caz.

Profilaxie

Profilaxia se face în cazul noilor născuți din mame care au boala și se face cu Azitromicină 20 mg/kg, timp de 3 zile.

Bibliografie selectivă

1. UK National Guideline for the Management of Donovanosis Clinical Effectiveness Group (CEG), British Association of Sexual Health and HIV (BASHH) Nigel O'Farrell, London North West Healthcare NHS Trust, Pasteur Suite, Ealing Hospital, London UB13HW, Anwar Hoosen, Medical Microbiology, University of Free State, Bloemfontein, South Africa Margaret Kingston, Consultant Genitourinary Medicine, The Northern Sexual Health, Contraception and HIV Service, The Hathersage Centre, 280 Upper Brook Street, Manchester M13 0FH (BASHH CEG Editor) Clinical

Effectiveness Group, British Association for Sexual Health and HIV: Keith Radcliffe et all.
2. Medscape Granuloma inguinale, 23 ian. 2017,Elizabeth K Satter, MD, MPH Dermatologist and Dermatopathologist, Richard P Vinson, MD Assistant Clinical Professor, Department of Dermatology, Texas Tech University Health Sciences Center, Paul L Foster School of Medicine; Consulting Staff, Mountain View Dermatology, PA, Paul Krusinski, MD Director of Dermatology, Fletcher Allen Health Care; Professor, Department of Internal Medicine, University of Vermont College of Medicine.
3. Granuloma inguinale (Donovanosis) Last Update: June 23, 2020.

Jenna N. Santiago-Wickey[1]; Brianna Crosby[2].
Affiliations
[1] Campbell Un School of Medicine/SE Health
[2] Southeastern Regional Medical Center

TRICHOMONIAZA URO-GENITALĂ

Virgil Pătraşcu

Definiţie

Trichomoniaza uro-genitală reprezintă infecţia căilor urinare şi genitale produsă de trichomonas vaginalis. Infecția poate fi asimptomatică sau cu simptome minore în 70-85% din cazuri.

Epidemiologie

Trichomonas vaginalis este un protozoar unicelular, flagelat, de formă ovoidă, cu dimensiunea maximă de până la 30 μm. După datele OMS, această infecţie este întâlnită la 5% dintre femeile sănătoase (frecvenţă mai mare în ţările calde), la 32% dintre femeile cu ITS şi între 50-70 % dintre prostituate.

Trichomoniaza este estimată a fi cea mai răspândită ITS nonvirală la nivel mondial, afectând aproximativ 3,7 milioane de persoane din Statele Unite ale Americii, unde prevalența este de 2,1% în rândul femeilor și de 0,5% în rândul bărbaților. Ratele infecţiei cu Trichomonas vaginalis sunt mai ridicate în rândul persoanelor încarcerate de ambele sexe (la 9–32% dintre femeile încarcerate și la 3,2–8% dintre bărbații încarcerați). [1] Un alt factor de risc îl reprezintă existența a doi sau mai mulți parteneri sexuali în cursul anului precedent.

Trichomonas vaginalis se izolează la 5-20% dintre bărbaţii cu uretrite non-gonococice şi la 4% dintre cei cu alte ITS. La bărbaţii parteneri ai femeilor cu vaginită trichomoniazică, agentul este izolat din uretră la 60-100% din cazuri. Prostata este organul unde trichomonas vaginalis se poate înmulţi.

Transmiterea se face esenţialmente prin contact sexual. [2] Perioada de incubaţie în infecţia cu trichomonas vaginalis este de 4-21 zile, uneori mai mare. [3,4]

Infecția cu trichomonas vaginalis crește de 1,5 ori riscul pentru dobândirea infecției HIV. [1,3] Cea mai bună metodă de a preveni trichomoniaza genitală este folosirea consecventă și corectă a prezervativelor.

Manifestări clinice

Majoritatea persoanelor care au tricomoniază (70–85%) fie au simptome genitale minime, fie nu au simptome genitale, iar infecțiile netratate pot dura luni - ani.

La femei, infecţia îmbracă aspect de vulvo-vaginită cu leucoree alb-gălbuie, abundentă, aerată, urât mirositoare. Mucoasa este congestivă şi edematoasă, iar cervixul poate avea aspect de "*căpşună"*, care se observă mai frecvent la colposcopie decât la examenul fizic. Pruritul şi paresteziile se întâlnesc la aproximativ 50% din cazuri. Prezenţa arsurilor vaginale poate conduce la dispareunie. Destul de rar se mai întâlnesc Bartholinită, Skenită, uretrită.

La bărbat, întâlnim uretrita cu trichomonas, balanopostita şi prostatita. Bolnavul cu uretrită prezintă secreţie uretrală redusă, senzaţie de arsură şi disconfort la micţiune. Totuşi, numai până la 10% dintre uretritele cu trichomonas sunt acute, cele mai multe fiind asimptomatice sau cu simptomatologie minoră. În Europa de Vest, Trichomonas vaginalis este o cauză mai puțin frecventă a uretritei la sexul masculin. [5]

Balanopostita apare după contactul sexual cu o femeie infectată şi este mai frecventă la bărbaţii fără circumcizie. Inflamaţia locală este însoţită uneori de eroziuni dureroase ale glandului şi prepuţului.

În sarcină, infecția cu trichomonas vaginalis poate sa conducă, cu o probabilitate de 1,4 ori mai mare, la ruptură prematură de membrane, naștere înainte de termen sau este responsabilă de greutatea mică a nou născutului.[1,6]

Diagnostic

Trichomonas vaginalis se evidenţiază uşor prin examen microscopic direct și imediat al secreției, pusă între lamă şi lamelă, remarcându-se mobilitatea protozoarului. Sensibilitatea acestei examinări este de 60-70% pentru precizarea diagnosticului. [7] Pentru a îmbunătăți detectarea, examinarea lamelor trebuie să fie făcută imediat după colectarea probei, deoarece sensibilitatea scade rapid la 20% în decurs de o oră după recoltare.[1] Acest protozoar mai poate fi identificat pe frotiu colorat (Giemsa, Papanicolau) sau prin culturi pe medii speciale. [8]

Cultura a fost considerată standardul de aur pentru diagnosticarea infecției cu trichomonas vaginalis, înainte ca metodele de detectare moleculară să devină disponibile. Cultura are o sensibilitate de 75-96% și o specificitate de până la 100%.

Pacienții și partenerii sexuali ai acestora trebuie investigați și pentru alte ITS, inclusiv HIV, sifilis, gonoree și chlamydia etc.[9,10]

Tratament

Tratamentul reduce simptomele și semnele infecției cu Trichomonas vaginalis și ar putea diminua transmiterea. Tratamentele recomandate [1] sunt:

- pentru trichomoniaza la femei: Metronidazol 500 mg de 2 ori/zi timp de 7 zile.
- pentru trichomoniaza la bărbați: Metronidazol 2 g oral într-o singură doză.
- regim alternativ pentru femei și bărbați: Tinidazol 2 g oral într-o singură doză.

Sintetizăm în cele ce urmează tratamentul în situații mai mult sau mai puțin particulare.

Infecția vaginală cu trichomonas vaginalis se tratează cu Metronidazol 2 g pe cale orală, doză unică [8] sau cu Tinidazol 2 g, doză unică, administrată oral. Procentul vindecărilor este 82-88% și poate crește la 95% prin tratarea simultană a partenerilor. [6] Alte protocoale recomandă Metronidazol 500 mg de două ori/zi timp de 7 zile sau Tinidazol 500 mg de două ori/zi timp de 5 zile. La femei se poate administra concomitent intravaginal Metronidazol. Nu se recomandă dușurile vaginale. Niciun microbicid local nu a fost raportat ca fiind eficient împotriva trichomoniazei.

Uretritele cu trichomonas vaginalis se tratează prin administrarea pe cale orală de Metronidazol 500 mg de două ori/zi timp de 7 zile sau Tinidazol 500 mg de două ori/zi timp de 5 zile. Indiferent că prezintă sau nu semne clinice, se va trata şi partenerul sexual. [4,9,10] La 7 zile după tratament se recomandă revenirea la control. În timpul tratamentului cu Metronidazol şi cel puțin 24 de ore de la ultima doză nu trebuie consumat alcool, iar după tratamentul cu Tinidazol intervalul de timp trebuie să fie minim 72 de ore. [8]

În sarcină tratamentul constă în administrarea a 2 g (doză unică) de Metronidazol. Acest medicament nu este recomandat în primul trimestru, dar poate fi folosit în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină. Datele din studii

care au implicat subiecți umani sunt limitate în ceea ce privește utilizarea Tinidazolului în sarcină.

La ***femeile care alăptează***, trebuie reținut că Metronidazolul este secretat în laptele matern. Deși studiile pe mai multe serii de cazuri raportate nu au demonstrat efecte adverse în rândul sugarilor expuși la metronidazol prin laptele matern, se recomandă amânarea alăptării timp de 12-24 de ore după tratamentul matern cu metronidazol. [1]

Tinidazolul trebuie evitat pentru femeile însărcinate, iar alăptarea trebuie amânată timp de 72 de ore după o singură doză orală de 2 g de tinidazol. [1]

Infecția HIV

Până la 53% dintre femeile cu HIV au infecție cu Trichomonas vaginalis, frecvent asociată cu boala inflamatorie pelvină. Persoanele HIV pozitive care prezintă și infecție cu Trichomonas vaginalis trebuie tratate cu metronidazol 500 mg pe cale orală de 2 ori/zi, timp de 7 zile. [1]

Infecțiile neonatale cu trichomonas vaginalis se tratează cu Metronidazol 5 mg/kg pe cale orală, de 3 ori/zi, timp de 5 zile. De asemenea, colonizarea căii urogenitale cu trichomonas vaginalis care persistă dincolo de 4 luni va fi tratată tot cu Metronidazol. [6]

La toate acestea adăugăm că nitroimidazolii (metronidazol, tinidazol) reprezintă singura clasă de medicamente cunoscută ca fiind eficientă împotriva infecției cu Trichomonas. Rezistența acestui parazit la Metronidazol apare în 4 -10% din cazurile de trichomoniază, iar rezistența la Tinidazol la 1%. Dacă s-a produs eșecul tratamentului cu Metronidazol 2 g doză unică și reinfecția este exclusă, pacienta și partenerul vor fi tratați cu Metronidazol 500 mg oral, de două ori pe zi, timp de 7 zile.

Dacă înregistrăm eșec după 7 zile de tratament cu metronidazol sau tinidazol oral cu doze mari, există două opțiuni de tratament, care au rezultate de succes pentru femei. Prima opțiune este tinidazol oral în doză mare, 2 g/zi, plus tinidazol intravaginal 500 mg de 2 ori/zi, timp de 14 zile. Dacă și acest regim eșuează, trebuie luate în considerare doze mari de tinidazol oral (1 g de 3 ori/zi) plus paromomicină intravaginală (4 g cremă de paromomicină intravaginală 6,25% pe noapte), timp de 14 zile. [1]

Din cauza ratei ridicate de reinfecție în rândul femeilor tratate pentru trichomoniază, retestarea pentru Trichomonas vaginalis este recomandată, pentru toate femeile active sexual, la aproximativ 3 luni după tratamentul inițial. **Tratamentul concomitent al tuturor partenerilor sexuali** este vital pentru prevenirea reinfecțiilor.

Bibliografie selectivă

1. *Trichomoniasis - STI Treatment Guidelines – CDC*, 2021; › std › trichomoniasis
2. M. Janier – *Gonococcie et infections genitales basses non gonococciques* IN Saurat J. H., Grosshans E., Laugier P., Lachapelle J. M , Dermatologie et infections sexuellement transmissibles, 4º édition, Ed. Masson, 2004: 211
3. Ted Rosen – *Gonorrhea, Mycoplasma, and Vaginosis* IN: Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, Barbara A. Gilchrest, Amy S. Paller, David J. Leffell, Klaus Wolff, Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine eighth edition, volume two: USA: Ed. McGraw-Hill Medicine, 2012, 2523-2524
4. Virgil Pătraşcu - *Boli dermatologice şi infecţii sexual-transmisibile*, ediția a V-a Editura Sitech, Craiova, 2020: 808-809
5. Harald Moi, Karla Blee, Patrick J Horner - Management of non-gonococcal urethritis, BMC Infectious Diseases (2015) 15:294. DOI 10.1186/s12879-015-1043-4
6. Guide pour la prise en charge des infections sexuellement transmissibles, Organisation mondiale de la Santé 2005
7. Ordinul ministrului sănătăţii, nr.1342/2013, pentru aprobarea metodologiei de supraveghere a infecţiilor cu transmitere sexuală
8. George Creatsas, Efthimios Deligeoroglou - *Microbial ecology of the lower genital tract in women with sexually transmitted diseases,* Journal of Medical Microbiology (2012), 61, 1347–1351
9. G.-S. Tiplica, K. Radcliffe, C. Evans, M. Gomberg, R. Nandwani, A. Rafila, L. Nedelcu, C. Salavastru - *Guidelines 2015 European guidelines for the management of partners of persons with sexually transmitted infections*, JEADV 2015, 29, 1251–1257
10. D. Gamoudi, S. Flew, M. Cusini, S. Benardon, A. Poder, K. Radcliffe – *Guidelines 2018 European guideline on the organization of a consultation for sexually transmitted infections* JEADV 2019, 33, 1452–1458

CONDILOAMELE ACUMINATE

Vasile Benea, Simona Roxana Georgescu

Definiţie

Condiloamele acuminate (*condylomata acuminata*, vegetaţii veneriene, veruci genitale), caracterizate prin prezenţa de leziuni hiperplazice ale tegumentelor şi mucoaselor genitale, sunt determinate de papillomavirusurile umane (*Human papillomavirus* – HPV). Infecţia cu HPV poate fi asimptomatică sau se poate manifesta prin leziuni (condiloame) plane (*condylomata plana*) sau acuminate (*condyloma acuminatum* – singular; *condylomata acuminata* – plural); de asemenea, tulpinile oncogene pot fi implicate în apariția de neoplasme ano-genitale sau oro-faringiene (neoplazie intraepitelială și carcinoame).

Epidemiologie

Vegetaţiile veneriene reprezintă cea mai frecventă ITS de etiologie virală. Se apreciază că cei mai mulți dintre adulții activi sexual se infectează la un moment dat în decursul vieții, riscul, atât la bărbați, cât și la femei, fiind de aproximativ 50% [1]; totuși, în aproximativ 90% din cazuri infecția evoluează silențios, remițându-se spontan. [2]

Nefiind o ITS cu declarare obligatorie, prevalența infecției cu HPV este dificil de evaluat. Utilizând date din NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) din perioada 2013-2016 se estimează că în 2018 în Statele Unite au fost 77,3 milioane de pacienți cu infecție HPV, dintre care 42,5 milioane au avut o boală asociată cu HPV, prevalența fiind mai mare la sexul masculin. [3] De asemenea, în Statele Unite se înregistrează anual 45.000 de cancere asociate HPV, predominând cele de col cervical (la femei) și de oro-faringe (la bărbați).

Se estimează că prevalența tulpinilor de HPV cu risc oncogen crescut la persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 59 de ani este de, respectiv, 45,2% și 25,1% la bărbați și 39,9% și 20,4% la femei. [4] Prevalența maximă a fost atinsă în grupa de vârstă 25-29 de ani la bărbați.

Infecţia cu HPV se transmite pe cale sexuală prin intermediul soluţiilor de continuitate de la nivelul tegumentelor sau a mucoaselor genitale; totuși, este posibilă şi transmiterea non-sexuală, virusul putând fi evidențiat la nivelul degetelor la pacienții cu vegetații veneriene. Se apreciază că infecția se transmite la aproximativ două treimi dintre partenerii sexuali ai pacienților cu vegetații veneriene. *Perioada de incubaţie* pentru leziunile exofitice este cuprinsă între 6 săptămâni şi 2 ani (în medie 3-4 luni); în cazul tulpinilor oncogene această perioadă poate dura până la câţiva ani.

Factorii de risc pentru infecția cu HPV sunt numărul de parteneri sexuali actuali sau anteriori, vârsta primului contact sexual, frecvența contactelor sexuale, tipul de comportament sexual al partenerilor sexuali etc.; ca și în cazul infecției HIV și al herpesului genital, circumcizia oferă protecție față de infecție. De asemenea, transmiterea infecției se poate produce de la mamă la făt în cursul naşterii.

Etiologie

HPV, aparţinând genului *Papillomavirus*, familia *Papovaviridae*, sunt virusuri mici, cu diametrul de 50-55 nm, neîncapsulate, care conţin ADN dublu catenar, au tropism pentru celulele epiteliale de la nivelul mucoaselor și tegumentelor și potențial oncogen. [2] HPV infectează doar omul. Dintre cele în jur de 225 de tulpini de HPV identificate până în prezent, [5-7] aproximativ 40 sunt asociate cu leziuni ano-genitale.

Infectivitatea variază mult, fiind influențată de cantitatea de particule virale, tipul și intensitatea contactului sexual, precum și de statusul imun al gazdei.

În funcție de potențialul oncogen, tulpinile de HPV pot fi clasificate în tulpini cu risc scăzut (tulpini non-oncogene, în principal 6 și 11) și tulpini cu risc oncogen crescut (în special 16 pentru carcinoamele spinocelulare și 18 pentru adenocarcinoame).

Astfel, leziunile acuminate (*condylomata acuminata*) sunt determinate cel mai frecvent (90% din cazuri) de tipurile 6 şi, într-o măsură mai mică, 11 ale HPV [8]; alte tipuri de HPV cu risc oncogen scăzut ce pot fi implicate sunt 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 etc. Bolnavii cu vegetaţii veneriene vizibile pot fi infectaţi concomitent cu mai multe tipuri de HPV.

Tipurile de HPV cu potențial oncogen crescut 16, 18, 31, 33 şi 35 determină rareori apariţia de papiloame la nivelul organelor genitale externe; în schimb se asociază într-o proporţie mare cu neoplazia intraepitelială (carcinom spinocelular *in situ*, papuloză bowenoidă, eritroplazie Queyrat,

boală Bowen genitală) şi cu cancerul de col uterin, vulvar, vaginal, penian, ano-rectal sau oro-faringian; alte tipuri care pot fi implicate în acest proces sunt 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, and 82. [9,10] Riscul de transformare neoplazică este mai mare la imunodeprimaţi, în special la cei cu infecţie HIV/SIDA.

Totuşi, foarte rar, expresia clinică a infecției cu HPV 6 sau 11 poate fi reprezentată de tumora Buschke-Lowenstein, o variantă de carcinom spinocelular verucos.

Genotipurile HPV cu risc oncogen înalt își pot integra ADN-ul viral genomul gazdei; această integrare apare în stadiile avansate a procesului de carcinogeneză. [11] Exteriorizarea oncogenelor E6 și E7 induce imortalizarea keratinocitelor; proteinele sintetizate stimulează proliferarea celulară și, simultan, întârzie diferențierea și îmbătrânirea celulară. [12] Anomaliile citologice precanceroase apar la câțiva ani de la infectare, în timp ce apariția clinică a cancerului de col uterin se produce după câteva zeci de ani. În procesul de oncogeneză, în afara HPV pot fi implicați și alți factori. Astfel, pentru cancerul de col uterin, imunodepresia, utilizarea îndelungată a contraceptivelor orale, sarcinile multiple, fumatul, co-ifecția cu HIV, *Chl. trachomatis* sau HSV-2 (Herpes simplex virus-2) sunt alți factori de risc. [13]

Ciclul de replicare a virusului este strâns dependent de diferențierea epitelială. Acesta începe cu intrarea particulelor virale în celulele germinale ale stratului bazal; procesul necesită o afectare a integrității epiteliului astfel încât virusul să se poată lega de heparan proteoglicanii de la nivelul membranei bazale și de pe celulele bazale, după care pătrunde intracelular prin endocitoză. Pe măsură ce celulele bazale se diferențiază și progresează la suprafața epiteliului, ADN-ul HPV, prezent extracromozomial în nucleul celulei gazdă, se replică, este transcris, iar particulele virale sunt asamblate în nucleu. În final, virionii compleți sunt eliberați din celule. Într-o vegetație veneriană replicarea virală este asociată cu proliferarea excesivă a tuturor straturilor epidermice, cu excepția stratului bazal; se produc acantoză, parakeratoză și hiperkeratoză. Histologic, se observă koilocitele (din greacă: *koilos*, cavitate), celule scuamoase mari, de obicei poligonale, cu un nucleu mic, situat în interiorul unei vacuole citoplasmatice mari. Proliferarea excesivă a celulelor bazale, cu un raport nuclear/citoplasmatic ridicat, însoțită de un număr mare de mitoze (unele anormale), este o caracteristică a neoplaziei intraepiteliale și a cancerelor induse de HPV oncogene; în aceste situații, ADN-ul viral este integrat în cromozomii gazdei.

Deşi mecanismele de apărare nu sunt cunoscute, un răspuns imun eficient este esențial pentru eradicarea infecției cu HPV. Majoritatea infecțiilor cu HPV, indiferent dacă sunt determinate de tulpini oncogene cu risc scăzut sau cu risc ridicat, sunt asimptomatice și tranzitorii, fără consecințe clinice. Astfel, durata medie de evoluție este în jur de 4,8 luni pentru tulpinile cu risc scăzut și de 13,5 luni pentru tulpinile cu risc crescut.

Aspecte clinice

Vegetaţiile veneriene exofitice (*condylomata acuminata*), asociate în special cu tulpinile 6 și 11 de HPV, apar de obicei ca mici formaţiuni polipoase de culoarea pielii, roz sau cenuşie care se măresc şi devin pediculate; adeseori se grupează, suprafaţa căpătând un aspect conopidiform. În funcţie de mărime (care poate varia de la mai puțin de 1 mm la câțiva cm) şi de localizarea anatomică pot fi friabile, dureroase, keratozice sau pruriginoase. [14-17] Se pot însoți de alterarea importantă a calității vieții pacienților. Creşterea şi diseminarea sunt accelerate de sarcină, imunodepresie, fimoză, maceraţie, dermatite perianale etc. La bărbaţi vegetaţiile veneriene sunt întâlnite mai frecvent pe faţa internă a prepuţului și şanţul balano-prepuţial (localizarea de elecție la pacienții necircumcizați – 85-90% din cazuri), uretra şi teaca penisului (localizarea de elecție la pacienții circumcizați); mai rar sunt afectate scrotul, perineul, regiunile inghinale sau pubiană. Uretra este afectată în 1-25% din cazuri, vegetațiile localizându-se în special la nivelul fosei naviculare și, mai puțin frecvent, în primii trei cm ai uretrei distale, plecând de la nivelul meatului uretral; doar excepțional pot afecta vezica urinară sau porțiunea proximală a uretrei. La femei sunt afectate mai frecvent labiile mari și mici, cu extindere până la introitusul vaginal (comisura posterioară fiind localizarea de elecție), uneori vagin şi perineu. În zonele de presiune pot căpăta aspect de „creastă de cocoș”, aspect observat mai ales în regiunea inghinală și perianal. Vegetaţiile veneriene intraanale sunt întâlnite îndeosebi la cei care practică sexul anal receptiv (la aproximativ 10% dintre pacienții MSM sero-negativi și 20% dintre cei HIV-pozitivi). Vegetațiile veneriene perianale pot fi observate la pacienții MSM (două treimi dintre aceștia au și vegetații intraanale), dar şi la cei care nu practică sexul anal. Rareori vegetațiile veneriene pot fi întâlnite și extragenital; ombilic, submamar, axile, șanțul nazo-labial etc. Vegetațiile veneriene exofitice nu degenerează malign și se pot remite spontan în 10-20% din cazuri după o perioadă de 3-4 luni.

Vegetațiile veneriene plane (*condylomata plana*) pot fi observate îndeosebi la nivelul colului uterin și al prepuțului. Pot fi considerate ca fiind precursori ai neoplaziei intraepiteliale a colului uterin, vulvei, vaginului, penisului, anusului și regiunii perianale. Se asociază frecvent cu tulpinile 16 și 18 de HPV.

Papuloza bowenoidă se caracterizează prin leziuni papuloase aplatizate care, la nivelul tecii penisului și a labiilor mari pot fi pigmentate şi keratinizate. Se asociază cu tulpinile 16 și 18 de HPV. Histopatologic este un *carcinom in situ*, neputând fi distinsă de boala Bowen. Totuși, spre deosebire de boala Bowen, papuloza bowenoidă se poate remite sub tratament topic pentru vegetațiile veneriene sau chiar spontan. Clinic, boala Bowen apare ca o placă tumorală de culoare brun-roșietică, cu margini bine delimitate, acoperită de scuame.

Tumorile Buschke-Loewenstein (*condylomata gigantea*), [18,19] asociate cu tulpinile 16 și 18 de HPV, sunt vegetaţii veneriene gigante localizate mai ales la nivelul prepuțului și perianal ce se extind, putând ocupa întreaga regiune perineală; de asemenea, se extind și în profunzime, invadând structurile subiacente. Se caracterizează prin modificări histologice de invazie locală distructivă, dar fără metastaze. În timp pot degenera malign în carcinoame spinocelulare verucoase.

Transmiterea perinatală a HPV se manifestă clinic în primii 2 ani prin leziuni ale corzilor vocale (papilomatoză laringiană) sau genitale. Prezenţa vegetaţiilor veneriene la un copil peste vârsta de 2 ani poate fi un semn de abuz sexual; totuși, este posibilă și transmiterea non-sexuală. [13]

Infecţia subclinică cu HPV este mult mai frecventă (reprezintă aproximativ 90% din infecţiile genitale cu HPV) decât infecţia clinică. Localizarea la nivelul colului uterin poate fi diagnosticată indirect prin examen citologic Papanicolau, colposcopie sau biopsie, iar la nivelul tegumentelor cu ajutorul probei cu acid acetic. Totuşi, proba cu acid acetic (înălbirea vegetaţiilor veneriene plane sau subclinice la aproximativ 3-5 minute după badijonarea cu acid acetic 3-5%) nu este specifică şi nu poate fi folosită pentru screening. Diagnosticul de certitudine al infecţiei subclinice cu HPV se bazează pe evidenţierea acizilor nucleici sau a proteinelor capsidei. Tratamentul infecţiei genitale subclinice cu HPV este indicat doar în cazurile în care sunt evidenţiate modificări displazice. Această atitudine este justificată şi de faptul că nu există un tratament curativ al infecţiei cu HPV; astfel, a fost demonstrată prezenţa HPV în ţesuturile perilezionale după tratamentul cu laser cu bioxid de carbon al leziunilor subclinice.

Diagnostic

Aspectul clinic al vegetaţiilor veneriene exofitice este caracteristic, fiind suficient pentru stabilirea diagnosticului. [13,20-23] Trebuie diferenţiate de *molluscum contagiosum*, sifilidele papulo-erozive (*condyloma latum*), scabia nodulară, micropapilomatoza labială (papilele vestibulare), papulele perlate peniene (*papillae corona glandis*), verucile seboreice, nevii dermici, fibroamele pediculate (*molluscum pendulum*), *hidradenoma papilliferum*, pemfigusul vegetant, neoplazia intraepitelială, carcinoamele spinocelulare etc. Diagnosticul poate fi confirmat prin *biopsie*; aceasta este necesară doar atunci când: aspectul clinic nu este concludent; leziunile nu răspund sau se agravează în cursul tratamentului standard; bolnavul este imunodeprimat; vegetaţiile veneriene sunt pigmentate, dure sau ulcerate. În cazul vegetațiilor perianale se recomandă efectuarea anuscopiei și, eventual, a rectoscopiei pentru a evidenția o eventuală localizare intra-anală. [13,21]

Vegetațiile veneriene plane trebuie diferențiate clinic de lichenul plan, lichenul nitidus, lichenul scleros, siringoame, *molluscum cotagiosum* etc. Pot fi vizualizate prin *colposcopie* precedată cu 3-5 minute de *aplicația cu acid acetic 3-5%*. [24] Apar ca papule sau plăci albicioase cu contur geografic.

Examenul citologic Papanicolau și/sau *tehnicile de amplificare genică* pentru detectarea ADN-ului HPV reprezintă principalele metode de screening pentru cancerul de col uterin. Deoarece diagnosticul și tratamentul vegetațiilor veneriene nu sunt influențate de tipul de HPV, nu este recomandată evidențierea de rutină a tipului de HPV. De asemenea, HPV pot fi evidențiate și prin tehnici de imunofluorescență.

Toți bolnavii cu vegetații veneriene trebuie testați și pentru sifilis și infecția HIV. [13,21-23]

Tratament

Scopul principal al tratamentului ***vegetaţiilor veneriene exofitice*** este de a îndepărta leziunile simptomatice şi, eventual, de a întrerupe transmiterea; în urma tratamentului pot fi obţinute perioade de remisiune. Nu există dovezi că mijloacele terapeutice actuale pot eradica infecţia sau că influenţează evoluţia naturală a acesteia (inclusiv transformarea neoplazică). Netratate, vegetaţiile veneriene pot regresa spontan, pot rămâne neschimbate sau pot creşte în număr şi în mărime. Mijloacele terapeutice clasice au drept scop în special distrugerea fizică sau chimică a leziunilor, în timp ce noile

abordări sunt bazate pe imunomodulare sau sunt direcționate împotriva unor ținte moleculare virale.

În funcţie de modalitatea de aplicare ***mijloacele terapeutice*** se împart în două categorii [13,20-23,25]:

- tratament efectuat de medic:
  - crioterapie *sau*
  - acid tricloracetic (TCA) sau acid bicloracetic (BCA), 80-90% *sau*
  - podofilină 10-25% *sau*
  - electrocauterizare *sau*
  - excizie chirurgicală *sau*
  - laser CO_2 etc.
- tratamente care pot fi aplicate de către bolnavi:
  - podofilotoxină 0,5% *sau*
  - imiquimod 5% *sau*
  - sinecatechine.

Ca ***alternative*** se pot folosi:

- interferoni.
- 5-fluorouracil 5%.
- cidofovir, gel 0,3 sau 1% – deşi poate fi eficient, din cauza costului ridicat și a reacțiilor adverse, nu este aprobat de FDA.
- terapia fotodinamică etc.

Crioterapia (azot lichid, zăpadă carbonică) distruge vegetaţiile veneriene prin citoliză indusă termic; necesită un echipament special şi experienţă. În cazul leziunilor mari se recomandă efectuarea sub anestezie locală. Aplicaţiile se repetă la 1-2 săptămâni. Poate fi utilizată în sarcină. Eficiență terapeutică de 50-100%.

TCA şi ***BCA*** sunt agenţi caustici şi distrug vegetaţiile veneriene prin coagularea chimică a proteinelor. Sunt preferați de către ginecologi. Trebuie aplicați cu grijă pentru a evita distrugerea ţesuturilor normale perilezionale; pentru îndepărtarea excesului de acid se poate utiliza pudră de talc sau bicarbonat de sodiu. Aplicaţiile se pot repeta săptămânal. Pot fi utilizați în sarcină. Nu sunt eficienți în tratamentul vegetațiilor veneriene vaginale sau cervicale. Eficiența terapeutică este apropiată de cea a crioterapiei.

Răşinile de ***podofilină*** (extrase din rizomii de *Podophyllum peltatum sau Podophyllum emodi)* conţin mai mulţi compuşi (lignani) printre care se află şi podofilotoxina; de aceea concentraţia compuşilor activi şi a contaminanţilor poate varia. Au activitate antimitotică, dar modul de acţiune în vegetaţiile veneriene nu este cunoscut. Produce frecvent reacţii locale:

eritem, edem, dureri, prurit, reacţii buloase etc. Pentru evitarea iritaţiei locale se recomandă aplicarea unor cantităţi mici şi îndepărtarea la 1-10 ore după aplicare. Deoarece există riscul absorbţiei sistemice şi a apariţiei de fenomene toxice (febrile, neurologice, hematologice – uneori letale) sau alergice, într-o şedinţă nu se vor aplica mai mult de 0,5 ml sau pe o suprafaţă mai mare de 10 cm^2. Este contraindicată în sarcină (risc de moarte fetală sau de toxicitate sistemică) şi pentru tratamentul vegetaţiilor veneriene ano-rectale. Aplicaţiile se repetă la nevoie săptămânal. Dacă după un ciclu de 4 aplicații nu se observă regresia vegetațiilor, se recomandă schimbarea metodei de tratament. Rata de succes terapeutic este de 10-20%.

Îndepărtarea chirurgicală (***excizia chirurgicală*** clasică sau tangenţială, ***curetare***, ***electrocauterizare, electroexcizie***) este indicată în cazul unor leziuni mari sau numeroase sau care nu răspund la alte mijloace terapeutice. Necesită anestezie locală sau generală şi se pot complica cu cicatrice. ***Laserul cu bioxid de carbon*** este rezervat cazurilor cu leziuni întinse sau numeroase, vegetaţiilor veneriene intrauretrale şi cazurilor rezistente la tratament. Eficiența terapeutică pare a fi superioară crioterapiei, dar sunt posibile recidive pe termen lung.

Podofilotoxina (denumire generică *podofilox*), [13,20-23] derivat de podofilină, în soluţie sau gel 0,5% poate fi aplicată de către bolnavi pe vegetaţiile veneriene vizibile de 2 ori/zi, 3 zile pe săptămână. Poate fi administrată timp de 4 cicluri. Nu se va aplica pe o suprafaţă mai mare de 10 cm^2 şi într-o cantitate mai mare de 0,5 ml pe zi. Are stabilitate şi eficienţă (rată de remisiune completă de 45-58%) mai mari decât podofilina; în plus este standardizată, asigurându-se concentraţii uniforme. Reacțiile adverse sunt similare cu cele ale podofilinei, dar de intensitate și frecvență mai reduse. Este contraindicată în sarcină. Podofilotoxina poate fi utilizată și pentru profilaxia recidivelor.

Crema de ***imiquimod 5%*** [13,21-23,26] este aplicată de către pacient o dată pe zi (seara, la culcare; crema va fi îndepărtată după 6-10 ore), 3 zile pe săptămână, cel mult pentru 16 săptămâni. Nu se aplică pe o suprafață mai mare de 60 cm^2. Imiquimodul este o imidazochinolineamină care induce producţia de interferon-α şi de alte citokine; are acțiune antivirală și antitumorală prin intermediul celulelor dendritice. Este contraindicat în sarcină. Este bine tolerat; pot apărea reacţii locale ca prurit, senzaţie de arsură, eritem, eroziuni, edem etc. Într-o altă concentrație, de 3,75%, imiquimod-ul cremă poate fi aplicat zilnic. În studiile clinice eficiența imiquimod-ului a variat între 33 și 72%.

Sinecatechinele (polyphenon E), derivate din ceaiul verde, au activitate apoptotică și citotoxică. [13,20,21] Produsul este disponibil sub formă de unguent 10% (15% în Statele Unite); se aplică de trei ori pe zi (0,5 cm de unguent pe leziune) până la dispariția leziunilor, dar nu mai mult de 16 săptămâni. Într-un studiu a fost observată o eficiență terapeutică de 56% (față de 37% pentru placebo). [27] Sunt contraindicate în sarcină, la pacienții cu imunodepresie (inclusiv infecția HIV) sau cu herpes genital. Reacțiile adverse locale constau în eritem, prurit, dureri, ulcerații sau colorarea în roșu etc.

Interferonii, care au proprietăţi antivirale, imunomodulatoare şi antiproliferative, pot fi administraţi sistemic (subcutanat sau i.m.) sau intralezional (interferon alfa sau beta, 1 milion UI - 0,1 ml, de 3 ori pe săptămână, 3-4 săptămâni). [28] Administrarea sistemică nu influenţează evoluţia vegetaţiilor veneriene, iar eficienţa administrării intralezionale este similară cu cea a celorlalte metode. Aceste doze sunt în general bine tolerate, reacţiile secundare (sindrom pseudogripal, neutropenie, trombocitopenie) fiind uşoare. Bolnavii HIV-pozitivi nu au răspuns la administrarea intralezională a interferonilor. Sunt contraindicaţi în papuloza bowenoidă (s-a observat dispariţia iniţială a acestora după tratament cu interferon-β şi apariţia ulterioară a unor cancere invazive).

5-fluorouracilul în concentrație de 5% se aplică zilnic; rezultatele cele mai bune se obţin în vegetaţiile intrauretrale. Este mai puţin utilizat deoarece poate produce durere, ulceraţii şi, atunci când este aplicat intrauretral, disurie sau chiar retenţie acută de urină. Poate fi administrat şi intralezional (încorporat împreună cu adrenalină într-un gel cu colagen). Are activitate antimitotică. Este contraindicat în sarcină.

Vegetaţiile veneriene de la nivelul colului uterin vor fi tratate numai după efectuarea examenului citologic Papanicolau.

Niciuna dintre variantele terapeutice nu are avantaje majore față de celelalte, după cum nici nu există un tratament ideal pentru toate cazurile. Dacă se are în vedere comoditatea de utilizare, podofilotoxina, imiquimodul și sinecatechinele sunt favorite. În alegerea unei variante terapeutice trebuie avute în vedere numărul, mărimea şi localizarea vegetaţiilor veneriene, preferinţa bolnavului, costul tratamentului, posibilităţile tehnice, posibilele reacţii adverse şi, pentru femei, sarcina. În cazul tratamentului aplicat de către medic, acesta trebuie schimbat dacă nu se observă o modificare semnificativă după 3 şedinţe sau dacă nu se obţine remiterea leziunilor după 6 aplicaţii. Nici un tratament nu garantează vindecarea infecţiei cu HPV; în

obţinerea acesteia o mare importanţă o are imunitatea celulară. ***Recidivele*** pot apărea la peste 25% dintre bolnavii trataţi corect; riscul de recidivă este mai mare la imunodeprimaţi. *Circumcizia* poate preveni apariţia recidivelor.

Dacă tratamentul a fost aplicat corect, ***complicaţiile post terapeutice*** apar rar. Acestea pot fi reprezentate de modificări pigmentare (hipo- sau hiperpigmentare), cicatrice atrofice sau hipertrofice, sindrom cronic dureros (vulvodinie, hiperestezie) etc. Se pare că folosirea concomitentă a mai multor mijloace terapeutice în scopul măririi eficienţei creşte riscul reacţiilor adverse.

Tratamentul formelor speciale

Se contraindică utilizarea podofilinei, podofilotoxinei, imiquimodului şi a sinecatechinelor pentru tratamentul vegetaţiilor veneriene în cursul ***sarcinii***. Deoarece în sarcină există riscul ca vegetaţiile veneriene să prolifereze, să se mărească sau să sângereze (datorită friabilităţii crescute), mulţi specialişti recomandă tratamentul acestora. Tipurile 6 şi 11 pot determina la ***copii*** apariţia *papilomatozei laringiene*; nu este precizat modul de transmitere a virusului (transplacentar, perinatal, postnatal). Nu se cunoaşte nici rolul intervenţiei cezariene în prevenirea transmiterii HPV la nou-născut; de aceea cezariana este indicată doar în cazurile în care vegetaţiile veneriene obstruează canalul vaginal sau există riscul sângerării. În 50% dintre cazurile de vegetaţii veneriene asociate sarcinii se poate produce regresia spontană în primele 3 luni după naştere.

Monitorizare post tratament

După îndepărtarea vegetaţiilor veneriene exofitice este recomandabilă ***urmărirea bolnavilor*** timp de 3 luni. Femeilor cu vegetaţii veneriene li se va recomanda să-şi efectueze periodic examenul citologic Papanicolau. De asemenea bolnavii vor fi controlaţi serologic pentru sifilis şi infecţia HIV, atât în momentul stabilirii diagnosticului, cât şi după un interval de 3 luni.

Evoluţie şi prognostic

Nu se cunoaşte riscul de transformare a vegetaţiilor veneriene exofitice în carcinom spinocelular la bolnavii ***imunodeprimaţi*** (inclusiv la cei cu infecţie HIV/SIDA), [29] dar se pare că acesta este mai mare decât la imunocompetenţi. Vegetaţiile veneriene exofitice răspund mai puţin bine la tratament, iar recidivele sunt mai frecvente.

Atitudinea terapeutică pentru partenerii sexuali

Partenerii sexuali ai bolnavilor cu vegetaţii veneriene vor fi examinaţi şi trataţi deşi, în absenţa unui tratament curativ, este probabil ca rolul reinfecţiei să fie de mică importanţă. De asemenea, utilizarea prezervativului reduce, dar nu elimină riscul transmiterii infecţiei la partenerii sexuali. Partenerelor bolnavilor cu vegetaţii veneriene li se va recomanda să-şi efectueze periodic citologic Papanicolau.

Profilaxie

Consilierea pacienților privind modificarea comportamentului sexual ocupă un loc important în managementul pacienților cu vegetații veneriene. De asemenea, li se vor explica bolnavilor fiziopatologia și manifestările clinice ale infecției cu HPV, principalele mijloace terapeutice și, în cazul femeilor, necesitatea efectuării periodice a examenului citologic Papanicolau.

În afara evitării contactului cu leziunile infecţioase și a vaccinării, nu există o metodă eficientă de ***prevenire*** a infecţiei. Deşi *prezervativele* oferă doar o protecție imperfectă (deoarece nu pot acoperi toate zonele infectate) împotriva dobândirii infecției cu HPV la femei, s-a observat că utilizarea lor corectă și consecventă oferă protecție față de infecția cu HPV a colului uterin. De asemenea, utilizarea prezervativelor reduce la jumătate riscul de infectare cu HPV a bărbaților.

Tratamentul vegetațiilor veneriene sau al leziunilor cervicale reduce, dar nu înlătură complet, riscul de transmitere a HPV.

Screening-ul (examenul citologic Papanicolau, evidențierea ADN-ul HPV prin tehnici de amplificare genică) este esențial în profilaxia cancerului de col uterin.

Vaccinarea anti-HPV este o metodă eficientă și sigură în profilaxia vegetațiilor veneriene, dar mai ales a neoplaziei intraepiteliale a colului uterin, vaginului, vulvei și anusului, precum și a cancerului de col uterin. [13,20,21] Vaccinul nu este infecțios. Vaccinul nonavalent (9vHPV) oferă protecție față de tulpinile de HPV implicate cel mai frecvent în apariția vegetațiilor veneriene și a neoplaziilor ano-genitale și oro-faringiene (HPV-6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58); de asemenea, pot fi disponibile și variantele anterioare, tetra- (4vHPV – HPV-6, 11, 16, 18) și bivalentă (2vHPV – HPV-16, 18). Se administrează în două sau trei doze, la vârsta de 11-12 ani (chiar și de la 9 ani), atât la fete, cât și la băieți. Poate fi administrat până la vârsta de 26 de ani; după această vârstă eficiența este mai redusă, iar

beneficiul pentru sănătatea publică dispare deoarece mulți dintre indivizi deja au venit în contact cu HPV. În țările în care vaccinarea anti-HPV s-a efectuat pe scară largă s-a observat o scădere marcată a incidenței a patologiei determinate de tulpinile de HPV incluse în vaccin: vegetații veneriene, neoplazia intraepitelială și cancerele ano-genitale sau oro-faringiene.

Bibliografie selectivă

1. Handler MZ, Handler NS, Majewski S, Schwartz RA. Human papillomavirus vaccine trials and tribulations: Clinical perspectives. J Am Acad Dermatol. 2015 Nov;73(5):743-56; quiz 757-8. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.040. PMID: 26475534.
2. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, Stanley MA. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. Vaccine. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F55-70. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083. PMID: 23199966.
3. Lewis RM, Laprise JF, Gargano JW, Unger ER, Querec TD, Chesson HW, Brisson M, Markowitz LE. Estimated Prevalence and Incidence of Disease-Associated Human Papillomavirus Types Among 15- to 59-Year-Olds in the United States. Sex Transm Dis. 2021 Apr 1;48(4):273-277. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001356. PMID: 33492097.
4. McQuillan G, Kruszon-Moran D, Markowitz LE, et al. Prevalence of HPV in adults aged 18-69: United States, 2011-2014. NCHS Data Brief. 2017;280:1-8.
5. Brianti P, De Flammineis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. New Microbiol. 2017 Apr;40(2):80-5. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28368072.
6. Haley CT, Mui UN, Vangipuram R, Rady PL, Tyring SK et al. Human oncoviruses: Mucocutaneous manifestations, pathogenesis, therapeutics, and prevention: Papillomaviruses and Merkel cell polyomavirus. J Am Acad Dermatol. 2019 Jul;81(1):1-21. doi: 10.1016/j.jaad.2018.09.062. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30502418.
7. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TRet al. Classification of papillomaviruses. Virology 2004;324:17–27. PMID:15183049
8. Dunne EF, Park IU. HPV and HPV-associated diseases. Infect Dis Clin North Am. 2013. 27, 765-78.
9. Schiffman M., Clifford G., Buonaguro F.M. (). Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. Infect Agent Cancer. 2009, 4, 8.
10. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. Epidemiological classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003. 348, 518-27.
11. Wentzensen N, Vinokurova S, von KnebelDoeberitz M. Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract. Cancer Res. 2004 Jun 1;64(11):3878-84. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0009. PMID: 15172997.
12. Kubbutat MHG, Vousden KH. Role of E6 and E7 oncoproteins in HPV-induced anogenital malignancies. Semin Virol 1996; 7 : 295-304.

13. Bonez W. Papillomaviruses. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of Infectious Diseases. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). 9th ed. Elsevier, Philadelphia, 2020: 1916-30.
14. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018 Feb;47:2-13. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28964706.
15. Barrett TJ, Silbar JD, McGinley JP. Genital warts: a venereal disease. JAMA. 1954;154:333-4.
16. Oriel JD. Natural history of genital warts. Br J Vener Dis. 1971;47:1–13.
17. Benea V. Infecţiile transmisibile sexual. În Diaconu J-D, Coman OA, Benea V (eds.), Tratat de terapeutică dermato-venerologică, Ed. Viaţa Medicală Românească, Bucureşti, 2002: 733-824.
18. Buschke A (1896). Condylomata acuminata. In: Neisser A (Hrsg) Stereoscopischer Medicinischer Atlas. Fisher, Kassel, Tafel 61.
19. Buschke A, Loewenstein L (1925) Über carcinomähnliche Condylomata acuminata des Penis. Berlin Klin Wochenschr 4:1726–8.
20. Nicolescu AC, Giurcăneanu C, Rotaru M (coord). Ghid de diagnostic și tratament al verucilor genitale externe și perianale. Editura Curtea Veche, Bucureşti, 2022. ISBN 978-606-792-051-2.
21. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep 2021; 70:1–187.
22. Ghid de diagnostic și tratament al infecțiilor transmise sexual. Anexa 1 la Ordinul Ministerul Sănătății nr. 1342/2013.
23. World Health Organization (WHO) guidelines for the Management of sexually transmitted infections. WHO/HIV_AIDS/2003.01. Geneva WHO, 2003. .
24. Schultz RE, Miller JW, MacDonald GR, et al. Clinical and molecular evaluation of acetowhite genital lesions in men. J Urol 1990; 143: 920-3.
25. Beutner KR, Wiley DJ, Douglas JM, et al. Genital warts and their treatment. Clinical Infectiuos Diseases 1999; 28 (Suppl 1): S37-56.
26. Beutner Kr, Spruance SL, Hougham AJ, et al. Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod) cream for external anogenital warts. Arch Dermatol 1998; 134: 25-30.
27. Tzellos TG, Sardeli C, Lallas A, et al. Efficacy, safety and tolerability of green tea catechins in the treatment of external anogenital warts: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25:345-53.
28. Monsonego J, Cessot G, Ince SE, Galazka AR, Abdul-Ahad AK. Randomized double-blind trial of recombinant interferon-beta for condyloma acuminatum. Genitourin Med 1996; 72: 114-4.
29. Von Krogh G, Wikström A, Syrjänen K, et al. Anal and penile condylomas in HIV-negative and HIV-positive men: clinical, histological and virological characteristics correlated to therapeutic outcome. Acta Derm Venereol (Stockh) 1995; 75: 470-4.

HERPESUL GENITAL

Victor Mădan

Definiție

Herpesul genital este o boală cu transmitere sexuală determinată de virusul herpex simplex, caracterizată de prezența infecției pe tot parcursul vieții și reactivări periodice ale acesteia. Herpex simplex virus (HSV) este un ADN virus cu două subtipuri HSV-1 și HSV-2, numite astfel după învelișul proteic caracteristic.

Epidemiologie

Mai mult de 400 milioane de persoane au, în lume, herpes genital cauzat de infecția cu HSV-2. [1]

Studiile de prevalență efectuate prin recoltarea de anticorpi de la donatorii de sânge cu vârsta mai mică de 30 ani au arătat că 78% din populație a trecut printr-o infecție cu HSV-1, iar în ceea ce priveste HSV-2 aproximativ 20% dintre femei și 9% dintre bărbați au avut deja o infecție (bărbații au o predispoziție mai mică de a contacta virusul de la femei decât viceversa). [2] De asemenea, un studiu efectuat în 2006, pe un eșantion reprezentativ din populația din Australia, a concluzionat că 85% dintre femei și 75% dintre bărbați au avut deja contact cu virusul herpetic (HSV-1 și/sau HSV-2). [3] Un studiu efectuat în Elveția ce a analizat anticorpii pentru tulpinile de HSV ale femeilor însărcinate a concluzionat că doar 15% dintre gravide nu luaseră contact cu virusul, acestea fiind și persoanele cele mai predispuse la forme clinice complicate.

Per ansamblu seroprevalența HSV-1 este în scădere datorită faptului că, în prezent, expunerea copiilor la herpesul orolabial este mai mică [1,4,5]; pe de altă parte creșterea practicilor sexuale care implică contact sexual oral, mai ales în rândul tinerilor, face ca, în zilele noastre, herpesul genital în rândul tinerilor (în special la cei sub 20 ani) să fie determinat în peste 80%

din cazuri de subtipul HSV-1. Pe de altă parte, la cei peste 50 ani se păstrează o incidenţă de aproximativ 85% a tulpinii HSV-2.

În ceea ce privește eficiența transmiterii de la bărbat la femeie HSV-2, aceasta este de șapte ori mai transmisibil decât tipul 1 și în cazul transmiterii de la femeie la bărbat doar de 2,3 ori mai transmisibil. [4]

În general subtipul HSV-1 e mai puțin transmisibil, produce mai puține recurențe dar pe de altă parte produce manifestări clinice mai severe în cazul primoinfecției.

Fiziopatologie

Primoinfecția rezultă din contactul unei persoane neexpuse cu pielea sau secrețiile unui subiect aflat în perioada în care poate transmite virusul. La locul de pătrundere al virusului apare inițial o alterare a epiteliului, ulterior apar veziculele care se deschid și ulcerează. Într-o perioadă de aproximativ două săptămâni apare reepitelizarea. În această perioadă ADN-ul viral ajunge, prin intermediul axonului în ganglionul senzitiv al măduvei unde persistă pentru tot restul vieții [5]; la momentul reactivării infecției acesta parcurge traseul invers până în teritoriile ipsi sau cotralaterale ale aceluiași dermatom. [6]

Manifestări clinice

La poarta de intrare pot apărea cu câteva ore până la câteva zile înainte prurit, durere, furnicături sau senzația de arsură. Ulterior apare o erupție formată din una sau mai multe vezicule grupate în regiunea genitală, pe fese, coapse, perineu sau în regiunea perianală care, de obicei, într-un interval de 1-2 săptămâni ulcerează și dispar. Primoinfecția se poate însoți de febră, stare generală alterată și adenopatie locală. Persistența leziunilor mai mult de 4 săptămâni sugerează cu mare probabilitate prezența unei infecții HIV asociate.

În ceea ce privește simptomatologia clinică, în cazul herpesului genital doar 10% din cei infectați au manifestări vizibile care se suprapun, în cea mai mare, parte descrierii din literatură (primoinfecțiile “adevărate”); aproximativ 2 din 10 pacienți prezintă simptomatologie minoră, cel mai probabil datorată faptului că au avut deja contact cu virusul (de ex. herpes oral). Aproximativ 30% dintre pacienți au o simptomatologie minimă cum ar fi iritație, arsuri, simptomatologie ce se suprapune peste alte câteva condiții

clinice pentru care pacienții se autotratează (cistită, candidoză vaginală, ș.a), astfel încât acești pacienți nu ajung la medic în cursul primoinfecției. [7]

Categoria cea mai interesantă de pacienți este cea formată din cei care nu au avut niciodată simptomatologie (40%), aflând de faptul că sunt purtători abia după ce persoana cu care au avut contact sexual și care nu avusese expunere la virus, face o formă clinică manifestă. Dat fiind faptul că această situație poate naște disensiuni importante în cuplu este importantă informarea ambilor parteneri asupra acestei posibilități. [74]

În ceea ce privește recurența manifestărilor clinice, ea este mai mică în cazul HSV-1 (1-2 /an) decât în cazul HSV-2 (4-5/an). [5]

Complicațiile herpesului genital

Ulcerațiile vulvare/peniene severe, uneori suprainfectate, pot necesita spitalizare pentru a preveni fuziunea labială și alte leziuni mutilante.

Retenția completă de urină secundară radiculitei sacrate cu afectarea dermatoamelor S2,S3, S4, S5 este o complicație rară ce survine mai frecvent la femei; de obicei e afectat tegumentul dermatoamelor S2 și S3, reflexul bulbo-cavernos coordonat la nivelul S4/S5 poate fi absent, iar retenția de urină apare secundar afectării inervației parasimpatice S4 a vezicii urinare. În aceste situații este preferabilă montarea unui cateter suprapubian (cistostomie suprabubiană) datorită faptului că urinarea spontană se poate relua după un interval variabil de timp, cuprins între 4 și 20 de zile și, suplimentar, leziunile labiale pot fi accentuate de sonda uretro-vezicală. [8]

În această afectare a rădăcinilor sacrate a fost descrisă și apariția disfuncției erectile pasagere la bărbat, disfuncție care se remite odată cu regresia leziunilor. [9]

Infecția diseminată ce apare în special la imunodeprimați poate determina meningita aseptică; prezența infecției virale herpetice peste 4 săptămâni este unul din semnele ce sugerează o infecție HIV.

“Herpes Impetiginoformis” reprezintă o infecție diseminată rară, descrisă la 1872, care determină o mortalitate de peste 80%, atât a mamei cât și a fătului; apariția tratamentului cu aciclovir a făcut ca, în zilele noastre, această infecție să fie extrem de rar întâlnită. [7]

De asemenea, sunt descrise encefalite, hepatite, infecții neonatale secundare infecției herpetice diseminate.

Diagnostic

Deoarece HSV-1 nu poate fi diferențiat vizual de HSV-2 trebuie efectuate teste specifice:

- în prezența infecției active testele PCR cu specificitate și sensibilitate de peste 95% sunt cele mai utile;
- dacă testele PCR sunt negative, dacă pacientul nu are infecţie vizibilă dar are istoric compatibil cu o astfel de infecție sau, dacă are un partener infectat, testele serologice (Westerrn Blot) reprezintă modalitatea standard de diagnostic; anticorpii IgM și IgG au o rată mare de erori și nu e recomandat a mai fi folosiți [10,11];
- deoarece anticorpii se formează după o perioadă de timp cuprinsă între 2 săptămâni și 6 luni de la posibilul contact infectant pot fi necesare teste repetate;
- prezența anticorpilor HSV-2 implică prezența unei infecții anogenitale, chiar dacă pacientul este asimptomatic; aceasta obligă medicul în a sfătui pacientul în ceea ce privește posibilitatea de transmitere [10-12];
- dacă se decelează doar anticorpi HSV-1 originea acestora nu poate fi stabilită putând fi atât orală cât si genitală; și în aceste cazuri pacienții pot fi sfătuiți că datorită posibilei origini genitale, ei pot transmite virusul atât prin contact sexual genital dar și oral. [10-12]

Tratament

Scopul tratamentului este acela de a reduce durata și severitatea manifestărilor clinice cât și frecvența recurențelor. Sunt disponibile trei substanțe cu rol de a inhiba ADN-ul viral: acyclovir, famciclovir și valacyclovir.

Terapia poate fi administrată doar în perioadele de recurență dar la persoanele cu recurențe multiple sau cu risc crescut de a infecta un partener la risc se poate folosi și terapia cronică, pe termen lung. [13,14]

Regimurile de tratament recomandate sunt următoarele [13,14]:

- Acyclovir 400 mg, 3x/zi, 5 zile
- Acyclovir 800 mg, 2x/zi, 5 zile
- Acyclovir 800 mg, 3x/zi, 2 zile
- Famcyclovir 125 mg, 2x/zi, 5 zile
- Valacyclovir 500 mg, 2x/zi, 3 zile

Tratamentul topic, local are un efect minim asupra leziunilor și nu scurtează durata episodului acut, nu scade numărul de recurențe și nici rata de transmitere; autoadministrarea terapiei orale, la debutul simptomelor poate avea un efect benefic cu cât administrarea este mai precoce. [13]

În cazul femeilor însărcinate infectate cu HSV-1 sau HSV-2 există un risc de aproximativ 60% de a transmite infecția fătului și de aceea este recomandată terapia antivirală preventivă începând din săptămâna 36 de gestație și uneori nașterea prin cezariană. [15]

Bibliografie selectivă

1. Looker KJ, Magaret AS, Turner KM, Vickerman P, Gottlieb SL, Newman LM. Global estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 2 infections in 2012 [published correction appears in *PLoS One*. 2015;10(5):e0128615]. *PLoS One*. 2015;10(1):e114989.
2. Sauerbrei A et al. EurSurv 2011/ EADV webcast'Anogenital warts and genital herpes - Myths and Management'
3. Cunningham AL et al. STI 2006/ EADV webcast'Anogenital warts and genital herpes - Myths and Management'
4. Langenberg AG et al. N'Engi J Med 1999:341:1432-8 A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 8 2
5. Corey L, Wald A. Genital herpes. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, et al. *Sexually Transmitted Diseases*. 4th ed. New York, NY: McGraw Hill Medical; 2008: 399-438.
6. Tata S, Johnston C, Huang ML, et al. Overlapping reactivations of herpes simplex virus type 2 in the genital and perianal mucosa. *J Infect Dis*. 2010;201(4):499-504.
7. EADV webcast'Anogenital warts and genital herpes - Myths and Management'
8. Oates JK, Greenhouse P. Retention of urine in anogenital herpetic infection. Lancet. 1978 Apr 1;8066:691-2 .
9. Caplan L.IR. Kleeman FJ, Berg S. Urinary retention probably secondary to herpes genitalis. New Engl J Med. 1977 Oct 27:297:920-1
10. Engelberg R, Carrell D, Krantz E, Corey L, Wald A. Natural history of genital herpes simplex virus type 1 infection. *Sex Transm Dis*. 2003;30(2):174-177.
11. Centers for Disease Control and Prevention. 2015 sexually transmitted diseases treatment guidelines: genital HSV infections. herpes.htm. Accessed March 1, 2016.
12. Scoular A. Using the evidence base on genital herpes: optimising the use of diagnostic tests and information provision. *Sex Transm Infect*. 2002;78(3):160-165.
13. Hollier LM, Eppes C. Genital herpes: Oral antiviral treatments. *BMJ Clin Evid*. 2015;2015:1603.

14. Lebrun-Vignes B, et al. A meta-analysis to assess the efficacy of oral antiviral treatment to prevent genital herpes outbreaks. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(2):238-246.
15. Stephenson-Famy A, Gardella C. Herpes simplex virus infection during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014;41(4):601-614.

MOLLUSCUM CONTAGIOSUM

Cristian-Cătălin Bucur, Victor Mădan

Definiție

Molluscum contagiosum (MC) reprezintă o infecţie virală, determinată de un poxvirus cu tropism crescut pentru epiderm, de regulă transmis prin simplul contact fizic la vârste fragede (3-10 ani) sau prin contact sexual la adulţi. [1] De asemenea, au fost descrise și cazuri de transmitere congenitală, cu apariţia de leziuni la nivelul scalpului sau al pleoapei. [1]

Epidemiologie

Se estimează o incidenţă globală de aproximativ 1200-1400 cazuri la 100.000 persoane şi o prevalenţă de 8000 cazuri la 100.000 persoane, [3] cu toate că formele subclinice şi adresabilitatea scăzută din unele ţări fac acest aspect epidemiologic greu de controlat.

Etiologie

Infecţia este determinată de un poxvirus din familia Poxviridae, fiind un virus cu ADN dublu catenar, care se caracterizează prin replicare citoplasmatică. Acesta este caracterizat de două genotipuri - genotipul 1, implicat în apariţia bolii la copii, în timp ce genotipul II determină infecţiile în rândul adulților. Perioada de incubație este de 2-7 săptămâni, cu o posibilă prelungire până la 6 luni. Transmiterea se realizează prin contact direct al epidermului sau mucoaselor cu virusul aflat pe suprafeţe sau obiecte contaminate sau de la nivelul leziunilor altor pacienți, iar afectarea este strict la nivel cutanat. [4]

Este cunoscută contaminarea, îndeosebi în hoteluri, prin aşternuturi/prosoape, contaminarea prin frecventarea unor piscine, băi turceşti, precum şi apariţia leziunilor în zonele expuse la persoanele care practică sporturi de contact.

Aspecte clinice

Infecţia cu Molluscum contagiosum este caracterizată de existenţa unor leziuni papuloase, ferme, ombilicate, roz-albicioase sau de culoarea tegumentului, cu diametrul de 0.2-1 cm. Papulele pot fi uneori înconjurate de eritem şi pot apărea modificări eczematoase, acest fenomen fiind un răspuns imun la infecția virală și e descris în literatură ca dermatită molluscoidă. Dispoziţia leziunilor este fie grupată, fie liniară – la nivelul şanţurilor determinate de excoriaţii. La adulţi, rareori se poate prezenta ca leziune unică, la nivel facial sau cervical. Zonele interesate mai frecvent sunt reprezentate de coate, axile sau zona inghinală. Apariţia leziunilor la nivel ano-genital poate fi întâlnită și la copii, fără a implica transmisia prin contact sexual.

Adulţii care asociază o infecţie HIV sau copiii cu dermatită atopică, în general gazdele imunocompromise, prezintă forme cu leziuni mai numeroase, dimensiuni crescute ale papulelor şi o evoluţie mai îndelungată a infecţiei.

Diagnostic

Diagnosticul infecției cu MCV este în general clinic, dar dermatoscopia și uneori microscopia confocală pot fi folositoare pentru excluderea altor afecțiuni dermatologice.

Există însă situații neclare în care diagnosticul poate fi confirmat prin examen histopatologic, microscopie electronică sau PCR (nu e folosit de rutină în practica clinică).

Evaluarea histopatologică relevă corpi mari de incluziune intracitoplasmatică (“grăunții” de molluscum, corpi Henderson-Patterson) în keratinocitele epidermice și hipertrofia stratului epidermic.

Diagnosticarea acestei patologii la adulţi, fiind de cele mai multe ori transmisă prin contact sexual, impune examinarea atentă și investigarea în ceea ce privește posibila prezență a altor boli cu transmitere sexuală, inclusiv infecţia HIV.

Diagnosticul diferenţial [5] se face cu afecţiuni precum verucile, lichenul plan, sifilisul secundar, hiperplazia de glande sebacee, nevii dermici, condiloamele acuminate, xanthogranulomul juvenil sau cu un carcinom bazocelular, în cazul prezentării ca leziune unică. Existenţa unei singure leziuni hiperplazice în cazul coinfecţiei HIV necesită un diagnostic diferenţial cu carcinomul scuamos keratinizat. De asemenea, la gazdele imunocompromise, procesele infecțioase precum criptococoza sau histoplasmoza pot imita leziunile de MC.

Tratament

Având în vedere natura autolimitată a infecţiei cu MC la pacienţii cu un status imun normal, este preferată o atitudine de tipul "watchful waiting", atunci când simptomatologia o permite, mai ales în cazul copiilor al căror sistem imunitar poate eradica virusul fără a fi necesară vreo intervenţie. Pacienţii trebuie informaţi de natura autolimitată şi de evoluţia benignă a patologiei, deşi rezoluţia leziunilor se poate produce în decursul câtorva luni sau chiar ani.

În cazul opțiunii de a nu trata aceste leziuni cutanate, trebuie luat în considerare riscul de răspândire a leziunilor (în special la pacienții atopici) și, de asemenea, asocierea unei dermatite sau apariția pruritului.

Cu toate acestea, tratamentul poate fi solicitat atunci când există leziuni numeroase sau semnificative din punct de vedere cosmetic.

Tratament sistemic

Cu toate că terapia topică este cea care se bucură de cel mai mare succes în tratamentul leziunilor de MC, a fost utilizată administrarea orală de cimetidină, griseofulvină, interferon-α subcutanat, iar în cazul pacienților infectați cu HIV, pe lângă terapia antiretrovirală care poate rezolva spontan aceste leziuni, se utilizează cidofovir, un fosfonat nucleozidic aciclic cu activitate cu spectru larg împotriva virusurilor ADN.

Tratament local

Există câteva modalități de tratament ce presupun ***acțiunea fizică*** asupra leziunilor.

Electrocauterizarea este o metodă cu rezultate rapide care se poate aplica cu anestezie locală cu cremă ce conține lidocaină/prilocaină; se cauterizează, cu un curent de intensitate mică, partea exofitică a leziunii, obținând vindecarea în câteva zile.

Chiuretajul este o procedură ce poate fi chiar mai eficientă în ceea ce privește eradicarea leziunilor, presupunând însă un grad de durere ceva mai mare fapt care, de cele mai multe ori, împiedică folosirea în zona genitală.

Crioterapia este o procedură des folosită cu rate de curabilitate la 6 săptămâni de peste 80%, dar, până în prezent, nu există studii extensive în ceea ce privește aplicarea pentru leziunile genitale. [6]

Alte terapii fizice sunt laserterapia (CO_2, Pulsed Dye), terapia fotodinamică și hipertermia locală; există însă puține studii comparative astfel

încât recomandarea în favoarea folosirii unei proceduri sau a alteia este greu de făcut.

Procedurile fizice (cauterizare, chiuretare, crioterapia etc. induc un proces inflamator manifestat prin edem și durere; pierderea părului tegumentar și hiperpigmentarea survin în puține situații.

Terapiile topice includ:

- Podophylotoxina 0,5%, care poate fi aplicată pe leziuni în aceeași manieră ca în cazul condiloamelor – două aplicări/zi timp de 3 zile cu repetare, la interval de 4 zile, până la remisiunea completă a leziunilor;
- preparatul cu cantaridină ($C_{10}H_{12}O_4$) 0.7 sau 0.9%, extras din gândacul de frasin, cu aplicare doar pe zonele afectate şi îndepărtat după aproximativ 2 ore, sub rezerva faptului că în anumite cazuri poate determina cicatrice cheloidiene sau reacţii alergice [7];
- alte variante pentru tratamentul topic sunt reprezentate de cidofovir, hidroxid de potasiu soluție 5–10%, acizii salicilic, lactic sau tricloracetic, retinoizi, [4] nitrat de argint, interferon-α intralezional sau imiquimod, deşi eficacitatea sa nu a fost demonstrată în studii controlate. [8]

Aplicarea tratamentelor topice poate produce arsură, durere, prurit, depigmentări sau cicatrici.

Tratamentul formelor speciale

Tratamentul dermatitei apărute în cadrul infecției cu MC ce constă în aplicarea unui emolient şi/sau corticosteroid local poate ajuta la reducerea pruritului asociat și la prevenirea autoinoculării în urma gratajului.[9, 10]

Evoluţie şi prognostic

MC poate prezenta complicaţii precum apariţia de cicatrice sau suprainfecţie bacteriană prin autoinoculare în urma leziunilor de grataj. De asemenea, poate apărea conjunctivita în cazul leziunilor aflate la nivelul pleoapelor.

Aşa cum am amintit anterior, la indivizii imunocompetenţi apare, de obicei, o remisiune spontană a leziunilor, riscul major pentru persistenţa infecţiei este autoinocularea, care se produce prin extravazarea conţinutului cazeos, urmat de gratajul unor zone indemne.

Atitudinea terapeutică pentru partenerii sexuali

Ca şi măsuri profilactice, se recomandă contactul sexual protejat sau pe cât posibil abstinenţa în cazul infecţiei genitale.

Profilaxie

Se recomandă acoperirea cu plasturi sau haine a leziunilor, se va încerca manipularea cât mai redusă a bandajelor şi aruncarea lor în recipiente special destinate acestui scop, evitarea contactului direct, evitarea utilizării la comun a hainelor, prosoapelor, lenjeriei cu alţi membri ai familiei. Menţinerea igienei corespunzătoare a mâinilor, este obligatorie.

În cazul prezenţei leziunilor la nivel genital, se recomandă abstinenţa sau contactul sexual protejat.

Bibliografie selectivă

1. Lewis-Jones S. Zoonotic poxvirus infections in humans. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17:81–9.
2. Connell CO, Oranje A, Van Gysel D, Silverberg NB. Congenital molluscum-contagiosum: report of fourcasesandreview of theliterature. PediatrDermatol 2008; 25: 553–556.
3. Olsen JR, Gallacher J, Piguet V et al. "Epidemiology of molluscum contagiosum in children: a systematic review". Fam Pract. 2014;31 (2):130–6. :. .
4. Gottlieb SL, Myskowski PL. Molluscum contagiousum. *Int J Dermatol* 1994; 33: 453–61.
5. Berger EM, Orlow SJ, Patel RR, Schaffer JV. Experience with molluscum contagiosum and associated inflammatory reactions in a pediatric dermatology practice: the bump that rashes. ArchDermatol 2012; 148: 1257.
6. Barton SE, Chard S. Facial molluscum: treatment with cryotherapy and podophyllotoxin. Int J STD AIDS 2002; 13: 277–278.
7. Coloe-Dosal J, Stewart PW, Lin JA, et al. Cantharidin for the treatment of molluscum: a prospective, double blinded, placebo-controlled trial. *Pediatr Dermatol* 2014;31: 440–9.
8. Katz KA, Swetman GL. Imiquimiod, molluscum, and the “Best Pharmaceuticals for Children Act”. *Pediatrics* 2013;132:1–3.
9. Edwards E, Boffa MJ, Janier M, et al. IUSTI Guideline on Molluscum contagiosum 2020. DOI: 10.1111/jdv.16856:3-4
10. Fernando I, Pritchard J, Edwards SK, Grover D. UK national guideline for the management of genital molluscum in adults, 2014 clinical effectiveness group, British association for sexual healthand HIV. Int J STD AIDS 2015; 26: 687–695.

PEDICULOZA PUBIANĂ

Cristian-Cătălin Bucur

Definiție

Pediculoza pubiană reprezintă infestarea zonelor intime cu parazitul denumit Phthirus pubis. Această patologie este, de asemenea, cunoscută ca *ftiriază pubiană, păduchi pubieni*, *păduchi lați* sau „*lăței*".

Termenul de „păduchi lați" reprezintă o denumire mai acurată decât termenul de „păduchi pubieni", deoarece infestările pot implica și alte locuri acoperite de pilozitate, precum barba, genele, axilele și regiunea perianală.

Epidemiologie

Un factor major care a influenţat evoluţia infestării cu păduchi este reprezentat de înlăturarea părului prezent la nivel pubian sau perianal în unele zone geografice. Cu toate acestea, contrar aparenţelor şi a prejudecăţilor existente în ceea ce priveşte păduchii, prezenţa paraziților poate fi întâlnită şi suspicionată la nivelul tuturor păturilor sociale.

Factorii asociaţi cu o incidenţă crescută a prezenţei păduchilor sunt reprezentaţi de sexul masculin (probabil determinat de pilozitatea crescută), intervalul de vârstă cuprins între 15-40 de ani și activitate sexuală promiscuă. La persoanele de origine asiatică, unde pilozitatea este scăzută, a fost decelată o rată mai mică a infestării. [1]

Transmiterea infecției are loc prin contact sexual sau apropiat și, într-o măsură mai mică, prin îmbrăcăminte, prosoape și lenjerii de pat contaminate.

Etiologie

Păduchele incriminat în producerea acestei infecţii este caracterizat de prezenţa a 6 picioare - cele craniale fiind cel mai bine reprezentate, pe care sunt prezente mecanisme de prindere, cu ajutorul cărora se poate târî pe suprafeţele cu pilozitate sau se pot agăţa de firele de păr sau de materialele textile. Deși habitatul preferat este reprezentat de părul pubian, aceştia pot

ajunge şi în alte zone cu pilozitate, precum regiunea axilară, inghinală, perianală, barbă sau sprâncene. Aceştia au o formă rotundă, cu o lungime de aproximativ 1 mm. Toate aceste caracteristici au dus la asocierea acestei entităţi cu aspectul crabilor.

Transmiterea parazitului de la o gazdă la alta se face în majoritatea cazurilor prin contact direct şi doar mai rar prin factori intermediari reprezentaţi de prosoape, lenjerii de pat, sau haine. Din acest motiv, patologia este încadrată la boli cu transmitere sexuală. Atunci când se află în contact cu gazda, păduchii rezidă la baza firului de păr, iar durata supravieţuirii este de mai puţin de o lună, prin captarea nutrienţilor necesari supravieţuirii din sângele gazdei. Alimentaţia se realizează de mai multe ori pe zi, injectând la nivelul tegumentului gazdei salivă, care conţine un anticoagulant cu determinarea unui eritem local, saliva fiind, de altfel, şi cauza pentru care apare pruritul prin efect iritativ. Supravieţuirea în afara contactului cu gazda este una scurtă, întrucât păduchele nu poate rezista mai mult de 24-36 de ore fără a se hrăni. Înmulţirea se realizează prin depunerea a aproximativ 24 ouă, care se găsesc ataşate de părul uman și au o viabilitate de 10 zile.

Aspecte clinice

Simptomul predominant este reprezentat de prurit, care provoacă un mare disconfort pacienților și care, prin grataj, determină leziuni mecanice sau suprainfecţie bacteriană. În unele situaţii se pot decela leziuni cu un diametru de până la un centimetru, perifoliculare, eritematoase, cauzate de o sângerare în cantitate minimă sau leziuni gri-albăstrui denumite *maculae ceruleae*, apărute prin metabolizarea bilirubinei în biliverdină de către enzimele din saliva păduchilor. Prezenţa adenopatiilor și aspectul de “pete de rimel” determinate de fecalele păduchilor atunci când infecția este prezentă la nivelul genelor reprezintă alte manifestări clinice care pot fi întâlnite.

Diagnostic

Diagnosticul poate fi stabilit prin identificarea de păduchi sau ouă la nivel pubian sau al suprafeţelor anterior amintite. Păduchele are o varietate cromatică de prezentare, oscilând de la o paletă de culori care mimează tegumentul până la o culoare neagră, care mimează leziuni hemoragice vechi. Analiza microscopică a parazitului poate stabili încadrarea ca ftiriază prin caracteristicile care îl deosebesc de păduchii care determină pediculoza scalpului sau a corpului, acesta având un corp mai lat și mai scurt.

În unele situaţii, atunci când diagnosticul este incert, se pot extrage foliculi piloşi şi se poate efectua analiza microscopică a acestora, în căutarea de ouă viabile sau eclozate, sub formă de cocoane, fecale ale păduchilor sau paraziţi.

Diagnosticul histopatologic nu poate fi efectuat în această afecţiune întrucât paraziţii trăiesc la nivelul firului de păr şi determină doar modificări inflamatorii nespecifice la nivelul epidermului şi dermului.

Diagnosticul diferenţial trebuie realizat cu celelalte entităţi care determină excoriaţii sau prurit pubian, precum tricomicoza axilară sau pubiană, dermatita de contact, scabia sau infestarea cu alte tipuri de păduchi.

Tratament

Tratament sistemic

Tratamentul cu cea mai mare eficacitate este reprezentat de administrarea orală de ivermectină 250 µg/kgc, în 2 doze - ziua 1 și 8 - pentru a acţiona pe 2 generaţii de păduchi (cea prezentă ca formă adultă şi cea prezentă sub formă de ouă). Dezideratul tratamentului cu ivermectină constă în realizarea unei concentraţii toxice pentru parazit în sângele gazdei. Ca și efecte adverse, s-a putut observa o toxicitate la nivelul sistemului nervos central, nefiind recomandată copiilor și femeilor însărcinate sau care alăptează.

Tratament local

Tratamentul local prezintă două alternative terapeutice - fie aplicarea de insecticide la nivel topic, fie aplicarea de vaselină, care va duce la asfixia parazitului.

Cel mai frecvent se utilizează permetrină (1% sau 5%) și produse cu piretrină sinergică. La fel ca și în cazul pediculozei scalpului, insecticidul topic trebuie aplicat de două ori, la distanță de 1 săptămână, pentru a asigura eradicarea completă a ouălor eclozate.

Este imperioasă tratarea tuturor zonelor cu pilozitate, deoarece, în cazul epilării unei singure zone şi aplicarea tratamentului doar la nivel topic, aceasta poate duce la o migrare a parazitului într-o zonă favorabilă.

În prezent, cel mai sigur și mai eficient tratament topic este crema cu permetrină 5% aplicată cu generozitate peste noapte (8-12 ore) pe toate zonele cu pilozitate potențial infestate, apoi repetat tratamentul după 7 zile. [2] Lindanul are o eficacitate slabă și o toxicitate mai mare, nefiind recomandat copiilor și femeilor însărcinate sau care alăptează. De asemenea,

șamponul cu lindan nu este aprobat pentru aplicare extinsă la nivelul corpului.

De asemenea, pe lângă tratamentele amintite anterior, trebuie efectuată epilarea zonelor afectate, deoarece lipsa părului pubian nu mai oferă păduchilor un mediu optim pentru dezvoltare.

Evoluţie şi prognostic

Prognosticul acestei patologii este unul favorabil în condițiile unui tratament adecvat.

Atitudinea terapeutică pentru partenerii sexuali

Partenerii sexuali trebuie, de asemenea, să urmeze tratamentul, chiar dacă nu acuză nicio simptomatologie. La persoanele cu pediculoză pubiană, trebuie luată în considerare posibilitatea unor infecții cu transmitere sexuală suplimentare. [3]

Profilaxie

Odată cu diagnosticul și tratamentul infecției, este necesară decontaminarea obiectelor ce au intrat în contact cu persoana afectată. Se recomandă spălarea lenjeriei intime și a lenjeriei de pat la temperaturi înalte și igiena riguroasă a toaletei, pentru a evita transmiterea infecției la alți membrii ai familiei.

Pediculoza pubiană se răspândește, de obicei, la cei care au parteneri sexuali multipli. Reducerea numărului de parteneri sexuali poate să scadă riscul de infestare. Pentru a preveni infestarea altor persoane, se recomandă abstinența sexuală pe perioada tratamentului sau până când eradicarea infecției este certă. De asemenea, trebuie descoperită sursa inițială a infestării pentru a reduce riscul de recidivă.

Bibliografie selectivă

1. Meinking TL, Burkhart CG, Burkhart CN. Ectoparasitic diseases in dermatology: reassessment of scabies and pediculosis. In: James W, editor. *Advances in Dermatology*, vol. 15. St Louis: Mosby; 1999. p. 67–108.
2. Chosidow O, Giraudeau B, Cottrell J, et al. Oral ivermectin versus malathion lotion for difficult-to-treat head lice. *N Engl J Med* 2010;362:896–905.
3. Pierzchalski JL, Bretl DA, Matson SC. Phthirus pubis as a predictor for chlamydia infections in adolescents. *Sex Transm Dis.* 2002 Jun;29(6):331-4. doi: 10.1097/00007435-200206000-00004. PMID: 12035022.

SCABIA

Virgil Pătrașcu

Definiţie

Scabia este o dermatoză parazitară, contagioasă, pruriginoasă, produsă de acarianul *sarcoptes scabiei*, varietatea hominis.

Epidemiologie

Se apreciază că aproape 300 de milioane de noi cazuri de scabie apar anual în întreaga lume. [1,2] Sunt afectate persoane de pe toate continentele, din toate rasele, aparţinând tuturor condiţiilor sociale. [1-3]

Boala evoluează în epidemii ciclice ce apar la un interval de 25-30 ani. Îmbolnăvirea este favorizată de aglomeraţii, lipsa de igienă, promiscuitate, libertinaj sexual. Transmiterea se face prin contact direct cu bolnavul (***inclusiv în timpul actului sexual***) sau indirect prin contact cu lenjeria de corp şi de pat a acestuia. Copiii sunt mult mai receptivi decât adulţii. Transmiterea necesită adesea contact intim şi prelungit. Scabia se transmite mai ales în mediul familial, şcolar şi în cadrul cuplului. Deşi la adulți scabia este transmisă deseori în timpul contactelor sexuale, trebuie evitată catalogarea sistematică a acestei afecțiuni ca maladie sexual-transmisibilă.

Perioada de incubaţie este de 3-4 săptămâni şi mult mai scurtă în cazul reîmbolnăvirilor (1–3 zile).

Etiologie

Sarcoptes scabiei are configuraţie ovală, este lung de 200 μ, lat de 150 μ, are 4 perechi de picioare, iar la cap prezintă un rostru cu ajutorul căruia sapă tunele în stratul cornos. Masculii trăiesc numai 1-2 zile după acuplare şi au dimensiuni mai mici. Femelele sapă tunele, la nivelul cărora fiecare depune 10-25 ouă. Datorită spinilor dorsali cu concavitatea înapoi, femelele nu pot ieşi şi sfârşesc în acele tunele. Din ouă, după 3-4 zile, apar larvele care

ies pe suprafaţa pielii şi se transformă în nimfe ce vor deveni adulţi. Ciclul parazitar este de aproximativ 20 de zile.

Sarcoptes scabiei are o bună mobilitate la 25 – 30ºC. [4] Se deplasează uşor pe piele, parcurgând mai mulţi centimetri într-o oră. Este distrus la 55ºC, iar la temperaturi sub 20ºC îşi pierde mobilitatea.

Parazitul trăieşte departe de gazdă 2-3 zile.

Forme clinice

- *scabia clasică* – bolnavul prezintă erupţie pruriginoasă patognomonică, constituită din tunele acariene şi vezicule perlate.

Tunelul acarian se prezintă ca o linie dreaptă sau sinuoasă de 1-10 mm lungime care se termină printr-o proeminenţă veziculoasă (eminenţa acariană). Când nu este vizibil se poate evidenţia prin badijonare cu tinctură de iod sau cu tuş. Profunzimea tunelului acarian nu depăşeşte stratul granulos. [1]

Vezicula perlată este o mică ridicătură translucidă, plină de lichid clar, produsă de înţepătura parazitului. Concomitent prezintă excoriaţii datorită gratajului. Erupţia are topografie evocatoare: la nivelul mâinilor, interdigital, zona articulaţiilor pumnilor, faţa anterioară a axilelor, zona periombilicală, fese, regiunile perimamelonare la femei, teaca penisului şi scrotul la bărbaţi şi plantele la sugari. La pacienții imobilizați la pat, leziunile pot fi localizate pe spate [1];

- *scabia oamenilor curaţi* – pruritul este prezent, însă leziunile cutanate sunt minime;
- *scabia incognita* – apare la persoanele care au utilizat dermatocorticoizi pentru calmarea pruritului;
- *scabia crustoasă (hiperkeratozică, norvegiană)* – a fost descrisă în anul 1848 în Norvegia de către Boeck și Danielssen la un grup de pacienți atinși de lepră. Apare la bolnavii caşectici, cu răspuns imunologic slab (leucemii, terapie imunosupresivă, transplant de organ etc.). Poate fi întâlnită şi în cadrul unor boli neurologice (siringomielie, tabes, Parkinson, trisomia 21), dar şi la pacienţii cu boala Hansen, infecție cu HIV/SIDA sau cu HTLV-1. [3.5.6.7] Bolnavii sunt intens parazitaţi şi prezintă scuamo-cruste groase, predominând pe extremităţi. Pruritul este redus, iar contagiozitatea este foarte mare. Dacă în scabia clasică un bolnav are cel mult 20-30 de paraziți, în scabia crustoasă persoana bolnavă are aproximativ 2000000 de sarcoptes. În a 4-a săptămână, în scabia clasică se

dezvoltă reacția de tip IV care nu permite înmulțirea sarcoptesului. În scabia crustoasă nu se dezvoltă această reacție. Ig E și Ig G ating valori mari, dar fără efect protector;

- *scabia nodulară* – este întâlnită la indivizii cu hipersensibilitate faţă de antigenele parazitare. [8,9] Nodulii scabioşi sunt mai frecvenţi la copii. [1] Tabloul clinic constă în noduli roşii-bruni, infiltraţi, intens pruriginoşi, acoperiţi de cruste hematice datorită gratajului. Erupţia este localizată pe fese, flancuri, organe genitale, coapse;
- *scabia buloasă* – este extrem de rar întâlnită și mimează un pemfigoid bulos, dar imunofluorescența directă este negativă. [4]

Durata leziunilor în scabie este de săptămâni/luni, iar în scabia crustoasă este de ordinul anilor. Scabia netratată se poate suprainfecta (apar foliculite, impetigo, furuncule, ectime etc.) şi eczematiza. Sarcoptesul modifică microbiomul cutanat, favorizând dezvoltarea stafilococului auriu și a streptococilor piogeni în detrimentul lactobacilus. Infecţiile secundare streptococice, la rândul lor, se pot complica cu glomerolunefrită sau reumatism articular acut. Au fost descrise cazuri de eritem polimorf în cursul evoluţiei scabiei nodulare, probabil prin reacţie de hipersensibilitate mediată celular. De asemenea, au fost publicate câteva cazuri de vasculită cutanată post scabie. [10] Sugarii pot avea atingeri sub unghii cauzate de *Sarcoptes scabiei*, urmate de onicopatie sechelară.

În fine, nu trebuie uitată *scabia animală*, a cărei sursă de infecţie o reprezintă mai ales câinele bolnav. Este caracterizată printr-o incubaţie mai scurtă şi gravitate redusă.

Diagnostic

Următoarele elemente pledează pentru diagnosticul scabiei:

- *contextul epidemiologic*;
- *erupția patognomonică* cu topografie evocatoare;
- *pruritul cu caracter familial* și exacerbare nocturnă;
- *evidențierea parazitului* la microscop. Se pune produsul de raclaj pe lamă, apoi se adaugă o picătură de ulei mineral, după care se aplică o lamelă și se examinează la microscop, evidențiindu-se astfel parazitul. Examenul dermatoscopic poate evidenția parazitul.

Nu sunt semne biologice specifice în scabie. Explorările ar putea evidenţia o mică eozinofilie sanguină şi o discretă creştere a IgE totale.

La pacienții activi sexual se recomandă screeningul pentru infecții sexual-transmisibile (inclusiv testul HIV). [6]

Tratament

Alegerea tratamentului se face în funcție de eficacitatea produsului disponibil, toxicitatea potențială a acestuia, vârsta persoanei bolnave, existența sarcinii, intensitatea eczematizării sau prezența altor complicații.

Se poate opta pentru unul dintre următoarele preparate:

- *benzoat de benzil*, 25%. Ca preparate tipizate se întâlnesc benzoat de benzil cremă 25%, Ascabiol (soluţie 10%), Elmiplant (loţiune, concentraţie 25%), Dermosan BB (emulsie antiparazitară, benzoat de benzil 25%). Benzoatul de benzil se lasă pe corp 24 de ore la adult și 12 ore la copil. Tratamentul durează 2-3 zile, dar se repetă după 8 zile, deoarece are acțiune slabă pe ouăle parazitului. Benzoatul de benzil are și efect antipruriginos [5];
- *permetrină cremă 5%*, aplicată pe tot corpul, de la gât în jos, asemenea celorlalte terapii topice. Se spală după 8-12 ore.[8] Tratamentul se repetă după 7-14 zile. [6] Acest medicament poate fi recomandat și copiilor sub 10 ani, sugarilor după vârsta de două luni, gravidelor și femeilor care alăptează;
- *unguent cu sulf*, 10% pentru adulţi şi 5% pentru copii. Mirosul neplăcut şi iritaţiile secundare scad interesul bolnavului pentru această medicaţie;
- *crotamiton*, 10% (Eurax) - se găseşte sub formă de cremă, loţiune, pulbere;
- *malathion loțiune apoasă 0,5%* (se aplică de două ori la interval de 7 zile pe piele uscată; se spală la 24 ore după fiecare aplicare; contraindicat la nou născuți și sugari)*, ivermectină loțiune 1%.*

Unguentul cu hexaclorciclohexan (lindan) nu mai este recomandat din cauza potențialului său neurotoxic.

Un produs foarte eficient şi comod de folosit este spray-ul scabicid *Spregal*. Se aplică o singură dată, iar după 12 ore se înlătură cu apă caldă şi săpun. Spegal-ul este contraindicat la astmatici. Permetrina, principiul activ din Spregal, se mai găseşte în crema Scabex şi în loţiunile „Dr. Soleil" cu acţiune împotriva scabiei.

La bolnavii intens parazitaţi, cu imunodepresie şi la cei cu scabie eczematizată, s-a propus tratamentul pe cale generală cu *Ivermectină* (Mectizan, Stromectol), 200 μg/kg per os. Un comprimat conține 3 mg. Ivermectina poate fi administrată și la copiii cu greutatea mai mare de 15 kg. Nu se administrează în sarcină. [6] Doza este de un comprimat pentru fiecare 15 kg greutate corporală, repetată peste 7-10 zile. În scabia crustoasă sunt necesare

uneori de la 3 doze de ivermectină (zilele 0, 1, 7), la 7 doze (zilele 0, 1, 7, 8, 14, 21, 28). Ivermectina nu are efect pe ouă şi nici pe paraziții tineri (au sistemul nervos incomplet dezvoltat), de aceea este necesară repetarea tratamentului, peste 7-10 zile de la prima doză. [7] De asemenea, în scabia crustoasă se poate adăuga un scabicid topic (cremă de permetrină 5% sau benzoat de benzil loțiune 25%) repetat zilnic timp de 7 zile, apoi 2x pe săptămână până la vindecare. [6]

La *sugar* tratamentul se face cu benzoat de benzil 10% (Ascabiol) o aplicaţie, 12 ore. Se tratează inclusiv faţa şi capul. Poate fi folosit şi crotamiton 10% (Eurax cremă).

Pentru cazurile familiale de scabie, se recomandă tratamentul simultan al tuturor membrilor. Rufăria de corp şi de pat se fierbe, iar articolele care nu pot fi fierte se aerisesc minim 5 zile.

Tratamentul corect duce la vindecarea scabiei, deşi pruritul poate să se prelungească. El cedează în aproximativ 10 zile. De aceea, pacientul trebuie avertizat să nu insiste cu medicaţia scabicidă pentru că iritaţiile secundare vor accentua pruritul. Dacă pruritul persistă peste 2-4 săptămâni se are în vedere reinfestarea. [4]

La cazurile de *scabie piodermizată*, se tratează întâi piodermita, iar la cele *eczematizate*, se recurge la tratamentul antiparazitar după atenuarea eczemei. Pruritul postscabios şi nodulii postscabioşi se ameliorează după dermatocorticoizi sau după antihistaminice de primă generaţie. Nodulii scabioși tratați dispar la 80% din cazuri după 3 luni, uneori persistă și un an. [1]

La *gravide*, tratamentul scabiei se face cu: permetrină, cremă 5%; benzoat de benzil 10-15%; sulf 6%, în vaselină; crotamiton, loţiune 10%. [8,9]

Controlul periodic al copiilor din colectivităţi şi izolarea bolnavilor, reprezintă o modalitate importantă de limitare a numărului îmbolnăvirilor.

Tratamentul în masă este recomandat pentru controlul scabiei în zonele endemice, de exemplu în comunitățile îndepărtate, sau pentru managementul de epidemii în comunități închise (închisori etc.) și se poate face cu Ivermectină orală (200 micrograme / kg greutatea corporală). [6]

La toate acestea adăugăm că *tratamentele de primă linie* în scabie sunt: permetrina, cremă 5%; benzoatul de benzil, loțiune 25%; Ivermectina cu administrare orală, iar ca *tratamente alternative* sunt: malathion loțiune apoasă 0,5%, ivermectină loțiune 1% și sulf 5–10 % cremă, unguent sau loțiune.

Rezistența semnalată la unele medicamente scabicide, inclusiv la permetrină și ivermectină [6], este o problemă emergentă, ceea ce implică reexaminarea bolnavului la două săptămâni după finalizarea tratamentului, dar și inițierea de programe de cercetare pentru descoperirea de noi terapii.

Profilaxie

Riscul apariţiei scabiei poate fi redus prin igienă personală strictă, limitarea numărului de parteneri sexuali, evitarea contactului cu pielea bolnavului şi cu lenjeriile de corp şi de pat ale acestuia. Transmiterea scabiei nu este împiedicată prin utilizarea prezervativului.

Bibliografie selectivă

1. Craig N. Burkhart, Craig G Burhhart – *Scabies, Other Mites, and Pediculosis* IN: Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, Barbara A. Gilchrest, Amy S. Paller, David J. Leffell, Klaus Wolff, Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine eighth edition, volume two: USA: Ed. McGraw-Hill Medicine, 2012, 2569-2573
2. *La gale hyperkératosique Crusted scabies: A review*, Ann Dermatol Venereol, 2016 (: 251-256
3. *Gale hyperkératosique sévère : atteinte « historique » et décès d'une patiente de 52 ansSevere crusted scabies: A "historic" case involving the death of a 52-year-old patient,* Ann Dermatol Venereol, 2016 (: 275-278
4. E. Heid – *Parasites et arthropodes* IN Saurat J. H., Grosshans E., Laugier P., Lachapelle J. M , Dermatologie et infections sexuellement transmissibles, 4º édition, Ed. Masson, 2004: 193-195
5. Collége des Enseignants de Dermato-Vénéréologie de France (CEDEF) - *Infections sexuellement transmissibles (IST),* Ann Dermatol Venereol, 2018 (1, March: S73-S87
6. C.M. Salavastru, O. Chosidow, M.J. Boffa, M. Janier, G.S. Tiplica - *European guideline for the management of scabies* JEADV 2017 (31): 1248-1253
7. Craig N. Burkhart, Craig G Burhhart, Dean Scott Morrell - *Imfestatioms*, IN: Jean L. Bolognia, Joseph L Jorizzo, Julie V Schaffer. Dermatology, third edition, volume two, Editorial Saunders, Reino Unido, 2012: 1423-1426
8. Ordinul ministrului sănătăţii, nr.1342/2013, pentru aprobarea metodologiei de supraveghere a infecţiilor cu transmitere sexuală
9. Virgil Pătraşcu - *Boli dermatologice şi infecţii sexual-transmisibile*, ediția a V-a Editura Sitech, Craiova, 2020: 136-139
10. *Scabietic vasculitis: Report of 2 cases Vasculite scabieuse: 2 cas,* Ann Dermatol Venereol, 2017 (: 349-355

VAGINOZELE BACTERIENE

Andreea Isaia

Definiție

Vaginoza bacteriană (VB) este un sindrom inflamator al vaginului datorat unei perturbări a ecosistemului vaginal. Apare prin înlocuirea lactobacililor cu alte bacterii, predominant din speciile anaerobe.

Epidemiologie

VB este cea mai frecventă afecțiune inflamatorie a vaginului și afectează aproximativ 10-40% din totalitatea femeilor la vârstă fertilă.

Factori de risc pentru apariția VB:

- multipli parteneri sexuali;
- partener sexual nou;
- partener sexual de sex feminin;
- dușurile vaginale frecvente;
- dispozitivele contraceptive intrauterine;
- lipsa folosirii prezervativelor;
- spermicidele;
- sexul oral;
- fumatul.

Deși VB nu este catalogată în categoria infecțiilor cu transmitere sexuală (ITS), studiile de specialitate arată o strânsă corelație între apariția VB si comportamentul sexual. Prevalența VB este crescută în rândul femeilor cu multipli parteneri sexuali, a celor cu partener sexual nou și afectează rar femeile inactive sexual. Femeile heterosexuale au o rată mai mică a prevalenței VB (10-30%) în comparație cu femeile care au partener sexual de același sex (25-50%). [1] Folosirea îndelungată a dispozitivelor contraceptive intrauterine, dar și lipsa utilizării prezervativelor, cresc riscul de apariție a VB. Contracepția hormonală (contraceptivul oral combinat) poate avea un rol protector [2] dar nu previne recurențele VB. [3]

Femeile cu VB prezintă un risc crescut pentru a dobândi ITS precum HIV, Neisseria Gonorrhoeae, Chlamydia Trachomatis, Trichomonas Vaginalis, Mycoplasma Genitalis, HPV și Herpess Simplex Tip 2.

Prevalența VB diferă în funcție de rasă si etnie [4]:

- Caucaziană (23%),
- Hispanică (32%);
- Afro- Americană (51%).

Etiologie

Mecanismul de transmitere al VB nu este pe deplin cunoscut.

Microbiomul vaginal este *în* mod normal dominat de lactobacili care:

- mențin un pH scăzut la nivelul vaginului prin producerea de acid lactic;
- produc peroxid de hidrogen (H_2O_2) care inhibă creșterea micro-organismelor;
- produc bacteriocide, peptide cu un important rol antimicrobian.

În VB s-a observat o scădere semnificativă a populaţiei speciilor de lactobacili, având ca rezultat creșterea pH-ului vaginal datorită reducerii producției de acid lactic și diminuarea mecanismelor de protecție a microbiotei vaginale prin scăderea producției de H_2O_2 si bacteriocide. În consecință, sunt create condiții care favorizează înmulțirea speciilor de bacterii patogene. Lactobacilii sunt astfel înlocuiți de o floră bacteriană mixtă dar cu predominanța bacteriilor Gram negative anaerobe, cum ar fi:

- Gardnerella Vaginalis;
- Mobiluncus spp;
- Bacteroides spp;
- Mycoplasma Hominis;
- Mycoplasma Curtisii;
- Prevotela spp;
- Peptostreptococcus spp;
- Fusobacterium spp;
- Porphyromonas spp;
- Escherichia Coli.

Aspecte clinice

VB determină apariția secreției vaginale patologice caracterizate prin modificarea:

- aspectului: devine gri-albicioasă, fluidă, omogenă;
- mirosului: fetid, miros specific de pește;
- cantității: abundentă.

Secreția vaginală patologică poate fi permanent prezentă și accentuată în perioadele menstruale sau după contact sexual.

Simptomele specifice sunt:

- pruritul regiunii vulvare;
- senzația de arsură;
- disuria;
- dispareunia.

Deoarece VB crește riscul contactării infecțiilor cu transmitere sexuală, pacientele pot prezenta concomitent și semne şi simptome ale acestora, cum ar fi leziunile determinate de Herpes Simplex sau Human Papillomavirus (HPV).

Diagnostic

Diagnosticul VB se stabilește pe baza:

- anamnezei;
- examenului clinic ginecologic, care decelează prezența secreției vaginale patologice şi rar de semne de inflamație vulvovaginală;
- examenelor paraclinice de laborator.

Examenul secreției vaginale

Criteriile Amsel sunt astăzi considerate cele mai precise și sunt utilizate pentru stabilirea diagnosticului de VB. Astfel, pentru confirmarea diagnosticului este necesar să fie îndeplinite 3 din cele 4 criterii:

- Identificarea “clue cells” - este cel mai specific criteriu pentru VB;
- pH vaginal >4.5 – peste 90% din pacientele cu VB au pH-ul crescut;
- secreție vaginală patologică: fluidă, omogenă, gri;
- Whiff test – la mostra prelevată din secreția vaginală se adaugă câteva picături de soluție KOH 10% și se observă dacă se degajă un miros puternic, specific de pește. Atunci testul este considerat pozitiv. Testul se pozitivează la aproximativ 70% dintre pacientele cu VB.

Examenul microscopic al secreției vaginale

Examinarea microscopică a secreției vaginale permite calcularea Scorului Nugent. Se examinează la microscop cel puțin 10 câmpuri *în* colorația Gram şi fiecare aspect morfologic bacterian se va cuantifica de la 0 la 4+.

Interpretarea scorului Nugent:

- Scor 0-3: floră vaginală normală;
- Scor 4-6: floră vaginală alterată;
- Scor 7-10: floră vaginală compatibilă cu VB;
- Deoarece VB este o infecție polimicrobiană, iar unele femei sunt asimptomatice, cultura din secreția vaginală nu este utilă *în* stabilirea diagnosticului.

Studiile de specialitate arată că Gardnerella Vaginalis a fost documentată în culturile a 70% dintre pacientele asimptomatice şi până la 100% în culturile pacientelor cu VB [5]. Cultura poate fi folosită pentru a exclude alte infecții şi în cazuri selecționate, în recurențele VB nesoluționate după tratamentul standard.

Tratament

Se va institui tratament pentru pacientele diagnosticate cu VB care sunt simptomatice, dar şi pentru pacientele care sunt programate pentru intervenții chirurgicale în sfera ginecologică. Tratamentul pacientelor asimptomatice nu s-a demonstrat a fi justificat deoarece VB se autolimitează la aproximativ 33% din paciente.

Beneficiile tratamentului:

- Remiterea simptomelor;
- Diminuarea riscului infecțios postoperator în cazul pacientelor programate pentru intervenții chirurgicale;
- Reducerea riscului de a contacta infecții transmise sexual (HIV, Herpes Simples, Human Papilloma Virus etc).

Medicamente utilizate în tratament

Metronidazolul

- Se poate administra fie ca preparate orale, fie ca preparate vaginale, eficiența tratamentului fiind similară;

- Tratamentul în doză unică (2g) nu este recomandat, având o eficientă mult scăzută, comparativ cu tratamentul multidoză (500 mg la 12 ore timp de 7 zile);
- Tratamentul cu gel vaginal: se aplică o dată pe zi timp de 5 zile; studiile arată o eficiență similară cu terapia orală multidoză (7 zile).

Clindamicina

- Este o alternativă la tratamentul cu Metronidazol;
- Se poate administra fie ca preparate orale (300 mg la 12 ore timp de 7 zile), fie ca preparate vaginale (cremă 2%, 5g pe zi timp de 7 zile);
- Tratamentul sistemic este în general evitat deoarece asociază un potențial risc de infecție cu Clostridium.

Tinidazol

- Poate fi utilizat ca alternativă de tratament, în cazul în care Metronidazolul sau Clindamicina nu pot fi utilizate (alergii, intoleranță sau interacțiuni cu medicamente administrate pentru alte patologii asociate);
- Doza: 1 g pe zi timp de 5 zile sau 2 g pe zi timp de 2 zile.

Alte antibiotice

- Ampicilina și amoxicilina au o eficiență slabă în a trata VB;
- Eritromicina, Tetraciclina, Azitromicina sunt ineficiente în tratamentul VB.

Probioticele

- Pot fi folosite ca adjuvant al antibioterapiei;
- Pot fi administrate vaginal şi/sau oral;
- Înlocuirea antibioterapiei cu tratamente probiotice nu este recomandată.

Tratamentul VB la pacientele însărcinate

- Se tratează doar pacientele simptomatice;
- Metronidazolul poate fi utilizat pe parcursul sarcinii în trimestrul II și III dar cu precauție în trimestrul I, datorită potențialului efect teratogen;
- Tratamentul cu Tinidazol nu este recomandat femeilor însărcinate;
- Tratamentul cu Metronidazol administrat oral este mai eficient în comparație cu cel administrat vaginal.

Scheme de tratament	
Metronidazol - administrare orală	500 mg la 12 ore, timp de 7 zile sau 250 mg la 8 ore, timp de 7 zile
Clindamicina - administrare orală	300 mg la 12 ore, timp de 7 zile
Metronidazol - administrare intravaginală	5 g o singură aplicare pe zi, timp de 5 zile
Clindamicina - administrare intravaginală	5 g o singură aplicare pe zi, timp de 7 zile

Tratamentul VB recurente

Sunt diagnosticate cu VB recurentă pacientele care au 3 sau mai multe infecții documentate timp de 12 luni. Pacientele la care simptomatologia inițială reapare după tratament sunt reevaluate pentru a confirma VB. Studiile de specialitate arată o reapariție a simptomatologiei la 30% din cazuri în primele 3 luni, respectiv la 60% în primele 12 luni, la pacientele care inițial au avut un răspuns favorabil la tratamentul. Tratamentul recurențelor se va face alegând o schemă diferită de tratament față de cea administrată inițial. Dacă pacienta a urmat deja mai multe scheme de tratament, se va repeta tratamentul care a avut cea mai bună eficiență.

Pentru pacientele care prezintă riscul de a repeta infecția, dar nu au întrunit criteriile recurenței VB, se prelungeşte tratamentul cu Metronidazol gel, administrat intravaginal de două ori pe săptămână, iar dacă răspunsul la tratament nu este satisfăcător, se adaugă în schema de tratament supozitoare vaginale cu acid boric (600mg/zi timp de 20-30 de zile). Utilizarea probioticelor nu s-a dovedit eficientă în prevenția recidivei VB.

Profilaxie

Deşi mecanismul de transmitere al VB nu este exact cunoscut, riscul de infectare poate fi diminuat prin:

- Limitarea numărului partenerilor sexuali;
- Evitarea dușurilor vaginale;
- Folosirea lenjeriei intime din bumbac;
- Utilizarea tampoanelor și absorbantelor fără parfum;
- Consecvența în utilizarea prezervativelor.

Bibliografie selectivă

1. Marrazzo JM, Koutsky et al. Characterization of vaginal flora and bacterial vaginosis in women who have sex with women. J Infect Dis 2002;185:1307–13.
2. Brooks JP, Edwards DJ, et al. Effects of combined oral contraceptives, depot medroxyprogesterone acetate and the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the vaginal microbiome. Contraception 2017;95:405–13.
3. Vodstrcil LA, Plummer ME, Fairley CK, et al. Combined oral contraceptive pill-exposure alone does not reduce the risk of bacterial vaginosis recurrence in a pilot randomised controlled trial. Sci Rep 2019;9:3555.
4. Yen S, Shafer MA, Moncada J, Campbell CJ, Flinn SD, Boyer CB (2003). . Obstet Gynecol. 102 (5 Pt 1): 927–33. .
5. Philippe H Girerd, Bacterial Vaginosis Workup (28 jan 2022).

CANDIDOZELE GENITALE

Victor Mădan

CANDIDOZA VAGINALĂ

Vaginita este termenul general pentru tulburările vaginului cauzate de infecții, inflamații sau modificări ale florei vaginale normale. Simptomele includ scurgeri vaginale, miros, prurit și/sau disconfort. Evaluarea inițială constă, de obicei, în anamneză, examen fizic, microscopie și teste pentru infecții cu transmitere sexuală (ITS). Persoanele a căror evaluare inițială confirmă un diagnostic primesc apoi tratament țintit. Cei care rămân fără un diagnostic, sau ale căror simptome reapar, trec apoi printr-un proces de evaluare detaliat.

Candidoza vulvovaginală se referă la o tulburare caracterizată prin semne și simptome de inflamație vulvovaginală în prezența speciilor de Candida. Doar identificarea de Candida vulvovaginală nu este un indiciu al bolii, deoarece speciile de Candida fac parte din flora comensuală a aproximativ 25% dintre femei. [1] Spre deosebire de candidoza orofaringiană, nu este considerată o infecție oportunistă. Candidoza vulvovaginală nu este considerată o boală cu transmitere sexuală.

Etiologie

Candidoza vulvovaginală este a doua cea mai frecventă cauză a simptomelor de vaginită (după vaginoza bacteriană) și reprezintă aproximativ o treime din cazurile de vaginită. [2] Prevalența candidozei vulvovaginale este dificil de determinat deoarece:

- speciile de Candida, fără inflamație, pot fi identificate în tractul genital inferior la 10-20% dintre femeile sănătoase din grupa de vârstă reproductivă, 6 până la 7% dintre femeile aflate la menopauză și 3- 6% dintre fetele prepuberale [3,4];

- utilizarea pe scară largă a medicamentelor antifungice fără prescripție medicală face ca studiile epidemiologice să fie dificil de efectuat;
- diagnosticul clinic se bazează adesea pe simptome și nu este confirmat prin examen microscopic sau cultură;
- până la jumătate dintre femeile diagnosticate clinic pot avea altă afecțiune [5];
- cultura efectuată fără corelație clinică este probabil să supraestimeze prevalența bolii.

Candida albicans este responsabilă pentru 80-90% din episoadele de candidoză vulvovaginală din Statele Unite [6,7], iar Candida glabrata reprezintă aproximativ 8-12%. [8] Unii cercetători au raportat o frecvență tot mai mare a speciilor non-albicans, în special C. Glabrata, [9,10] posibil din cauza utilizării pe scară largă a medicamentelor fără prescripție medicală, a utilizării pe termen lung a azolilor supresori și a utilizării de tratamente de scurtă durată cu medicamente antifungice. Toate speciile de Candida produc simptome vulvovaginale similare, deși severitatea simptomelor este mai ușoară la C. glabrata și C. parapsilosis. Organismele Candida accesează probabil vaginul prin migrarea din rect prin zona perianală [11]; culturile din tractul gastrointestinal și vagin prezintă adesea specii identice de Candida. Mai rar, sursa de infecție este sexuală sau recidiva dintr-un rezervor vaginal. Spre deosebire de vaginoza bacteriană, candidoza vulvovaginală nu este asociată cu o reducere a lactobacililor vaginali. [12,13] Boala simptomatică este asociată cu o creștere excesivă a organismului și pătrunderea celulelor epiteliale superficiale.[14-17] Mecanismul prin care speciile de Candida se transformă de la colonizarea asimptomatică la o formă invazivă care provoacă boala vulvovaginală simptomatică este complex, implicând răspunsuri inflamatorii ale gazdei și factori de virulență. Un studiu care compară probe histologice de la femei cu candidoză vulvovaginală confirmată, femei fără infecție și femei cu vaginoză bacteriană activă a raportat co-invazie cu organisme din speciile Gardnerella sau Lactobacillus la femei cu infecție cu Candida, dar absența unui biofilm (în contrast cu vaginoza bacteriană). [18]

Factori de risc

În timp ce infecțiile sporadice de candidoză vulvovaginală apar adesea fără un factor precipitant identificabil, au fost identificați unii factori de risc [19,20]:

- *diabetul zaharat* – femeile cu diabet zaharat care au un control glicemic slab sunt mai predispuse la candidoză vulvovaginală decât femeile euglicemice [21,22] În special femeile cu diabet de tip 2 par predispuse la speciile de Candida nonalbicans [23]. Tratamentul cu inhibitori ai cotransportatorului de sodiu glucoză 2 poate crește riscul de candidoză vulvovaginală [24,25];
- *utilizarea antibioticelor* – utilizarea antibioticelor cu spectru larg crește semnificativ riscul de apariție a candidozei vulvovaginale. [26] Aproximativ un sfert până la o treime dintre femei dezvoltă tulburarea în timpul sau după administrarea acestor antibiotice, deoarece inhibarea florei bacteriene normale favorizează creșterea potențialilor agenți patogeni fungici, cum ar fi Candida. Administrarea de Lactobacillus (oral sau vaginal) în timpul și timp de patru zile după terapia cu antibiotice nu previne vulvovaginita post antibiotică [27];
- *creșterea nivelului de estrogen* – candidoza vulvovaginală pare să apară mai des în contextul creșterii nivelului de estrogen, cum ar fi sarcina și terapia cu estrogen în postmenopauză;
- *imunodepresia* – Infecțiile cu candida sunt mai frecvente la pacienții imunodeprimați, cum ar fi cei care iau glucocorticoizi sau alte medicamente imunosupresoare, sau cu infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) [28];
- *genetică* – O analiză a secvențierii întregului exom de la 160 de femei europene cu candidoză vulvovaginală recurentă (RVVC) și 175 martori din aceleași regiuni, a demonstrat o asociere cu polimorfismele din gena SIGLEC15, care produce o proteină de suprafață celulară găsită pe macrofage și celulele dendritice. [29] Studiile anterioare care au evaluat căile cunoscute au identificat asocieri între RVVC și polimorfisme în TLR2 [30] și genele lectinei care leagă manoza.[31] Deși aceste variații genetice nu sunt factori de risc modificabili, în viitor, ele pot ajuta la ghidarea strategiilor de tratament sau prevenire.

Profilaxie

La femeile susceptibile la infecții simptomatice, atunci când iau terapie cu antibiotice, o doză de fluconazol (150 mg pe cale orală) la începutul și la sfârșitul terapiei cu antibiotice poate preveni vulvovaginita post-antibiotică. [32]

Tratament

Tratamentul este indicat pentru ameliorarea simptomelor. Aproximativ 10-20% dintre femelele de vârstă reproductivă care găzduiesc specii de Candida sunt asimptomatice, situație în care nu este necesară terapia.

Tratament oral versus tratament topic

O varietate de preparate orale și topice, multe disponibile fără prescripție medicală și în regimuri cu doză unică, sunt disponibile pentru tratamentul candidozei vulvovaginale necomplicate. [33] În studiile randomizate, medicamentele antimicotice orale și topice au obținut rate comparabile de vindecare clinică, ce depășesc 90%; cura micologică pe termen scurt este puțin mai mică (70 până la 80%). [34-36] Studiile care au evaluat preferințele pacientului au raportat în mod constant o preferință pentru confortul tratamentului oral. [37] Cu toate acestea, tratamentele topice au mai puține efecte secundare (de exemplu, posibile arsuri sau iritații locale), în timp ce medicamentele orale pot provoca intoleranță gastrointestinală, cefalee, erupții cutanate și anomalii tranzitorii ale funcției hepatice. În plus, medicamentele orale durează o zi sau două mai mult decât terapia topică pentru a ameliora simptomele. Absența superiorității oricărei formulări, agent sau cale de administrare sugerează că costul, preferința pacientului și contraindicațiile sunt considerațiile majore în decizia de a prescrie un antifungic pentru administrare orală sau topică. [38] Dacă se alege terapia topică, tratamentul vulvar în sine nu este adecvat pentru eradicarea rezervorului vaginal al organismelor, chiar și la cele ale căror simptome principale sunt vulvare. [39] În timp ce tratamentul vulvar poate îmbunătăți simptomele vulvare, terapia vaginală este necesară pentru a trata complet boala.

Sugerăm utilizarea fluconazolului oral, dat fiind că majoritatea pacientelor consideră că medicamentele orale sunt mai convenabile decât cele aplicate intravaginal. Fluconazolul menține concentrațiile terapeutice în secrețiile vaginale timp de cel puțin 72 de ore după ingestia unui singur comprimat de 150 mg. [40] Efectele secundare ale fluconazolului în doză unică (150 mg) tind să fie ușoare și rare. Cu toate acestea, deși fluconazolul interacționează cu mai multe medicamente, interacțiunile sunt rare la doza utilizată pentru tratarea candidozei vulvovaginale. Deoarece fluconazolul este acum disponibil într-o formă generică, un regim cu doză unică de fluconazol este mai puțin costisitor decât antifungicele topice fără prescripție medicală. Rezistența la azoli este rar raportată pentru vaginita cauzată de C.

Albicans. [41] Astfel, testele de susceptibilitate in vitro nu sunt de obicei indicate, cu excepția cazului în care pacienții complianți cu un diagnostic dovedit în cultură nu au răspuns la terapia adecvată. Infecțiile necomplicate răspund de obicei la tratament în câteva zile. Nu există contraindicații medicale pentru actul sexual în timpul tratamentului, dar poate fi incomod până când inflamația se ameliorează. Tratamentul partenerilor sexuali nu este indicat.

CANDIDOZA GENITALĂ LA BĂRBAȚI
(BALANITA ȘI BALANOPOSTITA CANDIDOZICĂ)

Balanita este definită ca inflamația glandului.[42] Cuvântul este derivat din grecescul „balanos", care înseamnă „ghindă". Atunci când prepuțul devine și el implicat, afecțiunea este cunoscută sub numele de balanopostită. În mod curent, „balanita" și „balanopostita" sunt inter schimbabile, deși balanopostita apare numai la bărbații necircumciși. Pentru restul acestei prezentări ne vom referi la ambele afecțiuni folosind termenul „balanită".

Colonizarea penisului cu Candida apare la 15 până la 20% dintre bărbați și este mai frecventă la diabetici și la persoanele care nu sunt circumcise sau care au partenere cu candidoză vaginală recurentă. [43,44] *C. albicans* este specia dominantă.

Manifestări clinice

Infecția cu candida simptomatică se prezintă de obicei ca o erupție cutanată eritematoasă dureroasă sau pruriginoasă; un depozit alb este uneori prezent. Pruritul și arsurile sunt cele mai prezente după actul sexual. Examenul fizic poate evidenția prezența unor papule mici cu eritem, un aspect eroziv sau uscat. [45,46] Dezvoltarea balanitei sau a fimozei la un bărbat altfel sănătos poate fi prima prezentare a diabetului zaharat.[47] Glicemia slab controlată este asociată cu proliferarea speciilor de candida sub prepuţ, ceea ce poate duce la balanită.

Diagnosticul diferențial poate fi făcut cu lichenul plan, eczeme, dermatite, psoriazis, dermatite de contact.

Tratamentul Balanitei candidozice

Pentru majoritatea pacienților, tratamentul include utilizarea agenților antifungici topici, de obicei 5-7 zile până la un maxim de două săptămâni.

Terapia de primă linie include un imidazol topic, fie clotrimazol 1%, fie miconazol 2%, fiecare aplicat de două ori pe zi. [45] Crema cu nistatina (100.000 unitaţi/g) poate fi utilizata la pacienţii alergici la imidazoli. Pentru pacienții care prezintă simptome severe, opțiunile sunt o singură doză de fluconazol oral 150 mg [48] (neindicat sub vîrsta de 16 ani) sau combinația de imidazol topic și cremă hidrocortizon 1% de două ori pe zi. Aceste recomandări sunt susținute de dovezi din tratamentul candidozei cutanate în general. Deşi nu există studii asupra lactobacilului în tratamentul sau prevenirea balanitei candidozice, având în vedere că scade colonizarea candidozică a rectului și a vaginului la femei, există o bază teoretică pentru utilitatea acestuia. [49,50] Partenerele bărbaților cu balanită ar trebui testate pentru candida sau ar trebui să primească tratament empiric pentru a reduce probabilitatea de infecţie sau reinfecția. [45]

Complicaţii

Fimoza reprezintă o constricție anormală a prepuţului care împiedică retracția peste gland, rezultând cel mai frecvent din inflamația cronică și edemul prepuțului. Apariția fimozei are impact negativ asupra funcției sexuale, micțiunii și igienei. Dacă pacientul sau personalul medical retrage forțat prepuțul, poate apărea o parafimoză. Fimoza poate fi tratată în situația de urgență prin dilatare, dar cel mai frecvent se practică incizia dorsală a prepuțului de către un urolog pentru a temporariza problema. Tratamentul definitiv, în circumstanțe elective, este circumcizia.

Parafimoza se referă la prezenţa prepuţului în spatele glandului penisului și imposibilitatea recalotarii acestuia – această situație constituind o urgență urologică. Prepuţul constrictiv este situat proximal de gland. În aceste circumstanțe, inelul fibros va limita fluxul venos și limfatic, permițând în același timp fluxul arterial continuu. În decurs de câteva minute până la ore, glandul va crește în dimensiune și va deveni extrem de dureros. Acest lucru trebuie abordat de un urolog sau dermatolog cu reducerea parafimozei. Cel mai important pas în tratament este stabilirea unui diagnostic corect. Personalul medical poate identifica un „penis roșu” și poate presupune că diagnosticul este doar balanită. Cu toate acestea, o inspecție mai atentă poate dezvălui prepuțul constrictiv. Având în vedere faptul că, neredusă la timp, parafimoza poate determina necroza glandului ce poate necesita amputație de penis, o intervenție chirurgicală cu implicații medico-legale, este important a identifica din timp această condiție patologică.

În general balanita candidozică ce a beneficiat de tratament corect nu va mai reapărea decât după un nou contact sexual cu potențial infectant.

Bibliografie selectivă

1. Gardella C, Eckert LO, Lentz GM. Genital tractinfections. In: Comprehensive Gynecology, 7th ed, Lobo RA, Gershenson DM, Lentz GM, Valea FA (Eds), Elsevier, Philadelphia 2017. p.542.
2. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 2015; 64:1.
3. Goldacre MJ, Watt B, Loudon N, et al. Vaginal microbial flora in normal youngwomen. Br Med J 1979; 1:1450.
4. Tibaldi C, Cappello N, Latino MA, et al. Vaginal and endocervical microorganisms in symptomatic and asymptomatic non-pregnant females: Riskfactors and rates of occurrence. Clin Microbiol Infect 2009; 15:670.
5. Berg AO, Heidrich FE, Fihn SD, et al. Establishing the cause of genitourinary symptoms in women in a family practice. Comparison of clinical examination and comprehensive microbiology. JAMA 1984; 251:620.
6. Odds FC. Candidosis of thegenitalia. In: Candida and Candidosis: A Review and Bibliography, 2nd ed, Odds FC (Ed), Bailliére Tindall, London 1988. p.124.
7. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology andriskfactors. Crit Rev Microbiol 2016; 42:905.
8. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. Lancet 2007; 369:1961.
9. Horowitz BJ, Giaquinta D, Ito S. Evolving pathogens in vulvovaginal candidiasis: Implications for patient care. J Clin Pharmacol 1992; 32:248.
10. Vermitsky JP, Self MJ, Chadwick SG, et al. Survey of vaginal-flora Candida species isolates from women of different age groups by use of species-specific PCR detection. J Clin Microbiol 2008; 46:1501.
11. Bertholf ME, Stafford MJ. Colonization of Candida albicans in vagina, rectum, and mouth. J Fam Pract 1983; 16:919.
12. Sobel JD, Chaim W. Vaginal microbiology of women with acute recurrent vulvovaginal candidiasis. J Clin Microbiol 1996; 34:2497.
13. McClelland RS, Richardson BA, Hassan WM, et al. Prospective study of vaginal bacterial flora and other risk factors for vulvovaginal candidiasis. J Infect Dis 2009; 199:1883.
14. Vitali B, Pugliese C, Biagi E, et al. Dynamics of vaginal bacterial communities in women developing bacterial vaginosis, candidiasis, or noinfection, analyzedby PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and real-time PCR. Appl Environ Microbiol 2007; 73:5731.
15. Zhou X, Westman R, Hickey R, et al. Vaginal microbiota of women with frequent vulvovaginal candidiasis. Infect Immun 2009; 77:4130.
16. Sobel JD. Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. Am J Obstet Gynecol 1985; 152:924.
17. Sobel JD, Faro S, Force RW, et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. Am J Obstet Gynecol 1998; 178:203.
18. Merson-Davies LA, Odds FC, Malet R, et al. Quantification of Candida albicans morphology in vaginal smears. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1991; 42:49.

19. Swidsinski A, Guschin A, Tang Q, et al. Vulvovaginal Candidiasis: Histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do notcontain biofilms. Am J Obstet Gynecol 2018.
20. Foxman B. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis: riskfactors. Am J Public Health 1990; 80:329.
21. Sobel JD. Candida vaginitis. Infect Dis Clin Pract 1994; 3:334.
22. Donders GG. Lower Genital Tract Infections in Diabetic Women. Curr Infect Dis Rep 2002; 4:536.
23. Leon EM, Jacober SJ, Sobel JD, Foxman B. Prevalence and risk factors for vaginal Candida colonization in women with type 1 andtype 2 diabetes. BMC Infect Dis 2002; 2:1.
24. Ray D, Goswami R, Banerjee U, et al. Prevalence of Candida glabrata and its response to boric acid vaginal suppositories in comparison with oral fluconazole in patients with diabetes and vulvovaginal candidiasis. Diabetes Care 2007; 30:312.
25. Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K, Usiskin K. Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mell itustreated with can agliflozin, a sodium glucoseco-transporter 2 inhibitor. Curr Med Res Opin 2012; 28:1173.
26. Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A, et al. Genital mycotic infections with can agliflozin, a sodium glucoseco-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. Curr Med Res Opin 2014; 30:1109.
27. Wilton L, Kollarova M, Heeley E, Shakir S. Relative risk of vaginal candidiasis after use of antibiotics compared with antidepressants in women: postmarketing surveillance data in England. Drug Saf 2003; 26:589.
28. Pirotta M, Gunn J, Chondros P, et al. Effect of lactobacillus in preventing post-antibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomised controlled trial. BMJ 2004; 329:548.
29. Duerr A, Heilig CM, Meikle SF, et al. Incident and persistent vulvovaginal candidiasis among human immunodeficiency virus-infected women: Risk factors and severity. Obstet Gynecol 2003; 101:548.
30. Jaeger M, Pinelli M, Borghi M, et al. A systems genomics approach identifies SIGLEC15 as a susceptibility factor in recurrent vulvovaginal candidiasis. Sci Transl Med 2019; 11.
31. Rosentul DC, Delsing CE, Jaeger M, et al. Gene polymorphisms in pattern recognition receptors and susceptibility to idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis. Front Microbiol 2014; 5:483.
32. Nedovic B, Posteraro B, Leoncini E, et al. Mannose-bindinglectincodon 54 gene polymorphism and vulvo vaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis. Biomed Res Int 2014; 2014:738298.
33. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. Lancet 2007; 369:1961.
34. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000; 30:662.
35. Reef SE, Levine WC, McNeil MM, et al. Treatment options for vulvovaginal candidiasis, 1993. Clin Infect Dis 1995; 20 Suppl 1:S80.
36. Watson MC, Grimshaw JM, Bond CM, et al. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of un complicated vulvovaginal candidiasis (thrush). Cochrane Database Syst Rev 2001; :CD002845.

37. Sobel JD, Brooker D, Stein GE, et al. Single oral dose fluconazole compared with conventional clotrimazole topical therapy of Candida vaginitis. Fluconazole Vaginitis Study Group. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1263.
38. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48:503.
39. Donders GG, Sobel JD. Candida vulvovaginitis: A store with a buttery and a show window. Mycoses 2017; 60:70.
40. Houang ET, Chappatte O, Byrne D, et al. Fluconazol elevels in plasma and vaginal secretions of patients after a 150-milligram single oral dose and rate of eradication of infection in vaginal candidiasis. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34:909.
41. Sobel JD, Vazquez JA. Symptomatic vulvovaginitis due to fluconazole-resistant Candida albicans in a female whow as not infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1996; 22:726.
42. The American Heritage Stedman's Medical Dictionary. Available at: (Accessed on April 04, 2008).
43. David LM, Walzman M, Rajamanoharan S. Genital colonisation and infection with candida in heterosexual and homosexual males. Genitourin Med 1997; 73:394
44. Mayser P. Mycoticinfections of the penis. Andrologia 1999; 31 Suppl 1:13.
45. Edwards SK, Bunker CB, Ziller F, van der Meijden WI. 2013 European guideline for the management of balanoposthitis. Int J STD AIDS 2014; 25:615.
46. Edwards SK, European Branch of the International Union against Sexually Transmitted Infection and the European Office of the World Health Organization. European guideline for the management of balanoposthitis. Int J STD AIDS 2001; 12 Suppl 3:68.
47. Hershfield M, Dahlen CP. Phimosis with balanoposthitis in previously undiagnosed diabetes mellitus. GP 1968; 38:95.
48. Stary A, Soeltz-Szoets J, Ziegler C, et al. Comparison of the efficacy and safety of oral fluconazole and topical clotrimazole in patients with candida balanitis. Genitourin Med 1996; 72:98.
49. Hilton E, Isenberg HD, Alperstein P, et al. Ingestion of yogurt containing Lactobacillus acidophilus as prophylaxis for candidal vaginitis. Ann Intern Med 1992; 116:353.
50. Shalev E, Battino S, Weiner E, et al. Ingestion of yogurt containing Lactobacillus acidophilus compared with pasteurized yogurt as prophylaxis for recurrent candidal vaginitis and bacterial vaginosis. Arch Fam Med 1996; 5:593.

SINDROMUL DE TUMEFACŢIE SCROTALĂ (EPIDIDIMITĂ/ORHIEPIDIDIMITĂ)

Cristian-Cătălin Bucur

Definiţie

Epididimita reprezintă inflamaţia epididimului (parte a ductului spermatic, situat pe faţa posterioară a testiculului), cauzată cel mai frecvent de agenţi bacterieni, inclusiv cei încadraţi în categoria infecţiilor cu transmitere sexuală. Atunci când inflamaţia se extinde la nivelul testiculului, afecţiunea poartă denumirea de orhiepididimită. Tumefacţia scrotală poate fi observată şi în cadrul altor patologii, precum hidrocel, varicocel, hernie inghino-scrotală, limfedem sau orhită urliană.

Epidemiologie

Cu toate că orhiepididimitele reprezintă un motiv de adresabilitate frecventă în serviciile de urologie, nu există date actualizate legate de prevalența și incidența acestora în România. Se preconizează că peste 600.000 de cazuri sunt recunoscute în departamentele de urgență din Statele Unite în fiecare an, iar această patologie a fost responsabilă pentru 1 din 144 de consultații în ambulatoriu pentru bărbați cu vârsta cuprinsă între 18 și 50 de ani. [1,2] Orhiepididimita acută a cauzat 28,7% din etiologiile scrotale acute într-un studiu pe 669 de pacienți consultați pentru dureri scrotale în Spania. [3]

Etiologie

Cel mai frecvent epididimita şi orhiepididimita sunt cauzate de migrarea germenilor de la nivel vezical, uretral sau prostatic, astfel, printre cei mai incriminaţi germeni se numără C. trachomatis, N. gonorrhoeae şi E. coli. Printre agenții patogeni mai puțin frecvenți amintim M. tuberculosis, Candida spp. sau Brucela. [4] La pacienţii în vârstă cauza cea mai frecventă

a infectării o reprezintă cateterele uretro-vezicale, adenomul de prostată sau stricturile uretrale care determină retenţie incompletă de urină. [4]

Alţi agenţi virali, fungici sau microorganisme parazite pot determina orhiepididimite. Vasectomia a fost incriminată, de asemenea, în apariţia unor forme de epididimită cronică. De asemenea, tratamentul cu amiodaronă sau prezenţa bolii Behçet pot determina epididimită cronică.

Aspecte clinice

În epididimita acută, debutul este brusc, iar tabloul clinic este dominat de durere, adesea însoţită de febră, frison, greaţă, vărsături, alterarea stării generale, transpiraţii şi apariţia semnelor inflamatorii locale (tumefacţie, eritem). În epididimita cronică (simptome care persistă mai mult de 6 săptămâni) pacienţii acuză durere şi inflamaţie fără existenţa obligatorie a tumefacţiei, însă este prezentă constant induraţia epididimului.

În cazul orhiepididimitelor, pacientul se prezintă cu hemiscrot de dimensiuni crescute, testicul indurat, de consistenţă crescută, dureros, cu accentuarea durerii la palpare, tegument cald, transpirat, ce asociază eritem local. Pierderea pliurilor scrotale cauzată de creşterea volumului conţinutului scrotal poate fi observată. Această patologie, neglijată terapeutic, poate duce la fistulizare tegumentară, cu extravazarea de conţinut purulent, fetid.

Diagnostic

Diagnosticul clinic are o importanţă vitală, fiind de cele mai multe ori suficient. Din punct de vedere bioumoral, pacienţii prezintă leucocitoză marcată, cu sumar de urină modificat: prezenţa leucocitelor şi hematiilor în urină şi nitriţi pozitivi. Sunt necesare efectuarea unei uroculturi cu antibiogramă, unei spermoculturi şi analizarea secreţiei uretrale, importante şi în cazul excluderii unei uretrite sau prostatite care contribuie la apariţia orhiepididimitei. Este dificil de diferenţiat epididimita cronică de epididimalgie din cauza simptomatologiei sărace în care predomină durerea, cu afectarea marcată a calităţii vieţii. În cadrul mononucleozei infecţioase observate la pacienţii tineri, episodul de orhiepididimită poate fi precedat de parotidită.

Ecografic se poate decela testiculul sau epididimul de dimensiuni crescute, omogen, hidrocel reactiv şi hipervascularizaţia testiculului. De asemenea, se pot exclude alte patologii ale conţinutului scrotal, precum

chistele epididimare sau torsiunea testiculară. Dacă această patologie apare la copii, este necesară completarea investigaţiilor cu ecografie abdominală, urografie micţională sau computer tomograf pentru a exclude eventuale malformaţii ale tractului genito-urinar.

Tratament

Măsurile terapeutice inițiale constau în aplicarea de gheaţă local, utilizarea chilotului suspensor, repaus la pat și hidratarea pacientului, evitarea oricărui tip de efort şi a contactului sexual.

Tratament sistemic

Antibioterapia sistemică, de preferat injectabilă, este administrată empiric inițial, ulterior fiind ghidată în funcţie de antibiogramă. De primă intenţie se pot administra florochinolone (levofloxacină sau ofloxacină) la cei cu vârsta mai mare de 35 de ani şi ceftriaxonă sau doxiciclină la cei cu vârsta sub 35 de ani.[5] De asemenea, tratamentul poate fi completat cu terapie antialgică, antiinflamatorie sau antipiretică. Terapia antivirală nu este specifică, iar din această cauză tratamentul suportiv este extrem de important în cazurile de orhită virală.

Tratament local

Tratamentul local constă în tratamentul chirurgical, care reprezintă ultima opţiune pentru clinician. Se poate recurge la epididimectomie sau orhidectomie în cazurile rebele la tratament, care prezintă colecţii purulente sau fistulizare tegumentară, precum şi în cazul în care simptomatologia algică este importantă şi persistă în ciuda tratamentului.

Tratamentul formelor speciale

Epididimita şi orhita cronică sunt patologii autolimitate, însă durata acestora are loc într-un interval lung de timp, uneori chiar zeci de ani. În astfel de cazuri, terapia antibiotică trebuie extinsă pe o perioadă de 4-6 săptămâni.

În cazul purtătorilor de sondă uretro-vezicală, aceasta va fi suprimată și se va institui montarea unui stent de cistostomie suprapubiană până la vindecarea orhiepididimitei. Menţinerea sondei uretro-vezicale duce la un risc crescut de dezvoltare a gangrenei Fournier.

Monitorizare post tratament

Monitorizarea ulterioară este reprezentată de urmărirea evoluţiei clinice, urmărire ecografică şi a evoluţiei leucocitozei. Urocultura la finalul tratamentului este necesară pentru completarea schemei terapeutice adecvate.

Evoluţie şi prognostic

Prognosticul este în general favorabil, cu rezoluţia simptomelor şi a semnelor, în cazul în care conduita terapeutică este corect condusă. Trebuie amintit însă faptul că diabetul zaharat reprezintă principalul factor care conduce la orhidectomie, iar controlul adecvat al acestei patologii complexe trebuie instituit timpuriu pentru a evita multiplele complicații bine-cunoscute.

Atitudinea terapeutică pentru partenerii sexuali

Este important ca până la vindecarea patologiei contactul sexual să fie limitat, fiind obligatorie utilizarea prezervativelor. În momentul stabilirii diagnosticului de orhiepididimită, partenera sexuală trebuie să efectueze o cultură vaginală şi o urocultură.

Profilaxie

În cazul orhiepididimitei, menţinerea unei glicemii în limite normale la pacienţii diabetici, evitarea contactului sexual neprotejat și schimbarea la termen a cateterelor urinare la purtătorii de sondă uretro-vezicală, precum şi tratarea eficientă a infecţiilor urinare, reprezintă dezideratele de urmat.

Bibliografie selectivă

1. Velasquez J, Boniface M.P, Mohseni M. Acute Scrotum Pain. *StatPearls*; May 28, 2020.
2. Bourke M.M, Silverberg J.Z. Acute Scrotal Emergencies. *Emergency Medicine Clinics of North America*; 2019.
3. Lorenzo L, Rogel R, Sanchez-Gonzalez J.V. et al. Evaluation of adult acute scrotum in the emergency room: clinical characteristics, diagnosis, management, and costs. *Urology*. 2016;94:36–41.
4. Hagley M. Epididymo-orchitis and epididymitis: a review of causes and management of unusual forms. *Int J STD AIDS.* 2003 Jun;14(6):372-7; quiz 378. doi: 10.1258/095646203765371240. PMID: 12816663.
5. Ghidul EAU de infecții urologice. .

SINDROMUL ULCERAŢIEI/ULCERAŢIILOR GENITALE

Simona Roxana Georgescu, Vasile Benea

Ulceraţiile genitale sunt în cele mai multe cazuri rezultatul unor procese inflamatorii (în special ITS, dintre care cele mai frecvente sunt sifilisul primar şi herpesul genital) sau neoplazice (mai ales carcinoamele spinocelulare ulcerate). Alte cauze frecvente de ulcerații genitale sunt reprezentate de aftele genitale, exantemele postmedicamentoase, traumatismele şi *dermatitis artefacta*. Rareori, pot apărea ulcerații genitale în boala Behçet, balanita/vulvita cu plasmocite Zoon, balanita erozivă circinată, sindromul Reiter, lichenul plan eroziv, lichenul sclero-atrofic genital, alte infecţii care nu se transmit sexual (impetigo, intertrigo, gangrenă Fournier, *ecthyma gangrenosum,* tuberculoză*,* herpes zoster, micoze profunde, actinomicoză, leishmanioză, amibiază, infecţia cu virusul Chikungunya etc.), carcinoame *in situ* (boala Bowen genitală, eritroplazia Queyrat), alte tumori (carcinom bazocelular, melanom, sarcom Kaposi, limfoame, histiocitoză etc.), boala Paget extramamară, dermatozele buloase (pemfigus vulgar, pemfigoid bulos, pemfigoid cicatriceal, dermatoza cu IgA lineare, epidermoliza buloasă, pemfigus benign familial Hailey-Hailey etc.), eritemul polimorf, sindromul Stevens-Johnson, sindromul Lyell (necroliza toxică epidermică), afecţiuni sistemice (sarcoidoză, diabet zaharat, vasculite necrotizante, *erythema elevatum et diutinum* etc.), boala Chron, boala inflamatorie intestinală, *pyoderma gangrenosum*, *hidradenitis suppurativa* etc. [1]

Ulcerul Lipschütz este reprezentat de o ulcerație genitală rară, cu evoluție acută, care poate apărea la nivelul regiunii vulvare, posibil indus imunologic ca răspuns la o infecție recentă (cu EBV, CMV, *Mycoplasma*, boala Lyme etc.). Se întâlnește la adolescente sau femei tinere, fiind caracterizat prin prezența uneia sau a mai multor ulcerații dureroase, dispuse bilateral, frecvent precedate de un sindrom prodromal (febră, astenie, angină, poliadenopatie etc.) și de creșterea nivelului enzimelor hepatice.

ITS constituie cea mai frecventă cauză a ulceraţiilor genitale [2]; de altfel, mulţi autori utilizează termenul de „ulceraţie genitală” pentru a desemna soluțiile de continuitate de la nivelul regiunilor genitală sau perianală produse de agenții etiologici ai ITS. [3] Pe lângă sifilisul primar (capitolul I) şi herpesul genital (capitolul IX), ulceraţiile genitale pot apărea şi în şancrul moale (capitolul V), limfogranulomatoza veneriană Nicholas-Favre (capitolul III), granulomul inguinal (sinonime: donovanoză*, granuloma pudenda, granuloma venereum* – capitolul VI), sifilisul secundar (sifilide papulo-erozive – *condyloma lata* sau sifilide ulcerate – capitolul I), primo-infecția HIV (*sindromul retroviral acut*), variola maimuței (*Human monkeypox*, determinată de monkeypox virus – MPXV, un orthopoxvirus [4,5]), primo-infecţia cu EBV (virusul *Epstein-Barr*) sau cu CMV (virusul citomegalic). Alte ITS în care, mai rar, pot fi observate ulceraţii genitale sunt scabia (şancrul scabios), vegetaţiile veneriene (care, uneori, pot avea evoluţie endofitică), sau unele cazuri de candidoză genitală. Prezența ulcerațiilor genitale asociate cu ITS, îndeosebi cele din sifilis, herpesul genital și șancrul moale se asociază cu un risc crescut de achiziție, dar și de transmitere a HIV. [6]

Ulcerațiile de la nivelul regiunii ano-genitale produse de agenții etiologici ai ITS pot pune probleme deosebite de diagnostic şi tratament. De multe ori aspectele clinice tipice pot lipsi, iar, datorită localizării particulare, pacienţii se prezintă tardiv pentru consult medical sau ajung la specialişti (ginecologi, urologi, chirurgi etc.) mai puţin familiarizaţi cu patologia dermato-venerologică. De asemenea, simptomatologia poate fi modificată semnificativ de disfuncţiile sexuale şi/sau de fobia de infecţiile transmisibile sexual. În plus, datorită impactului asupra funcţiei sexuale, aceste afecţiuni pot avea consecinţe importante asupra calităţii vieţii bolnavilor. Prezenţa ulceraţiilor genitale poate reprezenta o poartă de intrare pentru agenţii etiologici ai infecţiilor transmisibile sexual, în special pentru HIV.

Aspectul clinic al ulcerațiilor genitale determinate de ITS variază mult, fiind influențat de agentul etiologic, durata de evoluție, condițiile de igienă, statusul imunologic al gazdei, coinfecții etc. Diagnosticul diferenţial al ulceraţiilor genitale este important datorită implicaţiilor terapeutice. În scopul prevenirii complicațiilor, dar și al întreruperii sau reducerii transmiterii, tratamentul ulcerațiilor genitale determinate de agenții etiologici ai ITS trebuie instituit cât mai rapid, ideal în momentul primei vizite a pacientului. [7,8] De aceea, pacienţii cu ulceraţii genitale trebuie examinaţi şi investigaţi cu o atenţie deosebită. [9,10]

Astfel, în cadrul ***anamnezei*** vor fi obţinute date privind apariţia şi evoluţia simptomatologiei, recurenţa manifestărilor clinice (sugestivă pentru herpesul genital, dar şi pentru afecțiuni neveneriene, cum ar fi aftele, boala Behçet sau exantemul post-medicamentos), asocierea de manifestări sistemice (mai frecventă în sifilisul secundar, primo-infecţia HIV, primo-infecţia herpetică, cu EBV sau CMV, limfogranulomatoza veneriană) și/sau a adenopatiei loco-regionale, riscul de infecţii transmisibile sexual și/sau HIV, comportamentul sexual (orientarea sexuală, statusul marital, ultima activitate sexuală şi cale – vaginală, orală, anală etc. –, numărul de parteneri din ultima lună sau ultimile 6 luni, parteneri simptomatici sau având un risc crescut de ITS, originea geografică a partenerilor, utilizarea prezervativului etc.), medicaţia anterioară (inclusiv cea administrată pentru ulcerațiile genitale) sau concomitentă, consumul de alcool sau alte droguri care induc un comportament sexual la risc, călătorii în străinătate, statusul imunologic şi HIV, antecedente patologice etc.

La ***examenul clinic*** vor fi apreciate caracteristicile ulceraţiei (număr, mărime, formă, culoare, consistenţă, sensibilitate, margini, bază; secreții etc.) şi adenopatiei regionale (uni- sau bilaterală, numărul ganglionilor, consistenţă, sensibilitate, tendinţă la abcedare etc.), prezenţa altor manifestări (scurgere uretrală, vegetaţii veneriene etc.) ce pot sugera o ITS și, eventual, etiologia. Caracteristicile ulcerațiilor genitale determinate de principalii agenți etiologici ai ITS sunt prezentate în tabelul XVI.1. Totuși, de cele mai multe ori nu este posibilă stabilirea diagnosticului etiologic doar pe baza anamnezei și a aspectului clinic, chiar și în cazurile așa-zise „clasice”. Mai mult, pe lângă cazurile atipice, pot fi implicați mai mulți agenți etiologici (ulcere mixte), [11] iar co-infecția cu HIV poate modifica evoluția și tabloul clinic al ulcerațiilor genitale. [12]

De aceea sunt necesare ***investigaţii de laborator*** (bacteriologice, micologice, virusologice, serologice, histopatologice, de genetică moleculară etc.) care trebuie orientate în funcţie de datele obţinute la anamneză şi examenul clinic. În plus, toţi pacienţii cu ulceraţii genitale, indiferent de etiologie trebuie investigaţi și pentru sifilis, infecţia HIV şi herpesul genital.

După anamneză și examenul fizic care să confirme prezenţa ulceraţiei genitale tratamentul va trebui să acopere germenii implicaţi cel mai frecvent.

Pentru regiunile cu resurse limitate în care nu sunt disponibile investigații de laborator sau atunci când acestea nu sunt accesibile, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recomandă elaborarea și utilizarea unor algoritme de diagnostic și tratament adaptate factorilor locali, cum ar fi prevalența anumitor ITS sau tipul de rezistență microbiană. Prevalența

agenților etiologici ai ITS în producerea ulcerațiilor genitale variază în funcție de regiunea geografică, precum și în decursul timpului. În România, principalele cauze de ulcerații genitale sunt reprezentate de herpesul genital și sifilis; cazurile de limfogranulomatoză veneriană, şancru moale și de granulom inghinal sunt extrem de rare sau chiar absente. De aceea, potrivit Ghidului de diagnostic și tratament al infecțiilor transmise sexual, [13] în România tratamentul sindromic al ulceraţiilor genitale, preluat din Ghidul OMS [14] presupune tratament pentru sifilis primar (capitolul I) asociat cu tratament pentru herpes genital (capitolul IX); algoritmul de diagnostic și tratament este prezentat în figura 1.

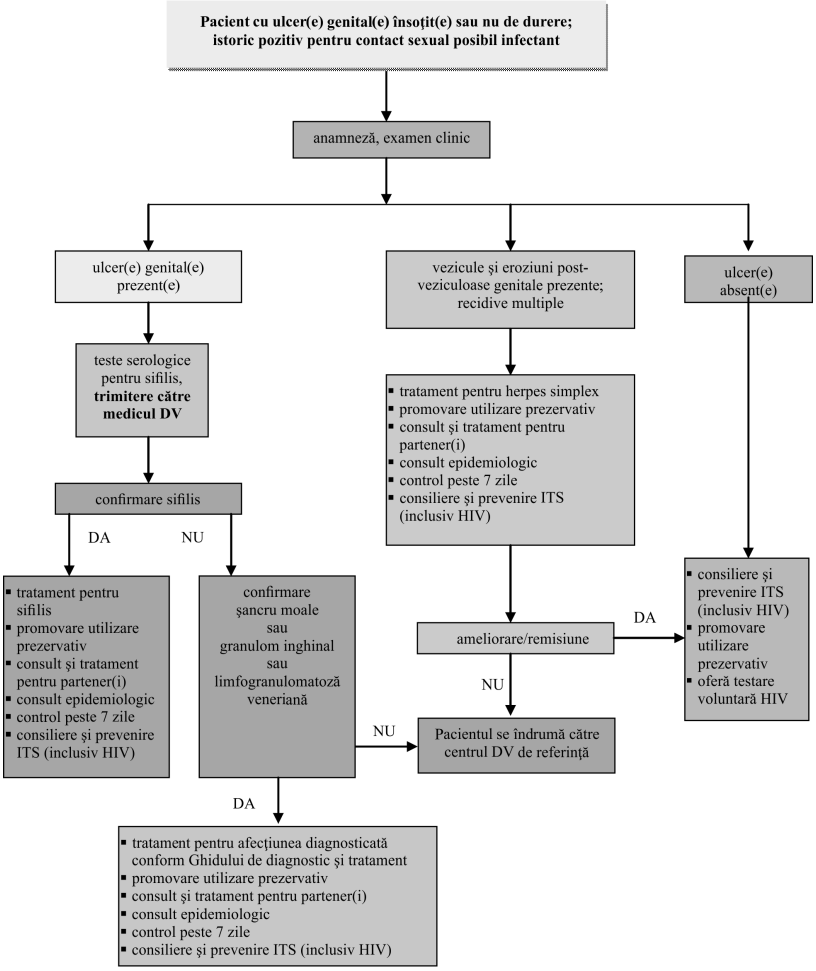


Figura 1. Ulcer(e) genital(e) – algoritm de diagnostic și tratament [13,14]

Tabelul XVI.1.

	Sifilis primar	Herpes genital	Șancru moale	Limfogranulomatoză veneriană	Granulom inghinal
Agent etiologic	*Treponema pallidum*	HSV-2 (70-90%), HSV-1	*Haemophilus ducreyi*	*Chlamydia trachomatis* (L_1-L_3)	*Klebsiella granulomatis*
Perioadă de incubaţie	21 zile (10-90)	3-7 (1-14) zile	1-14 zile	3-21 zile	2-12 săptămâni (40 zile)
Aspect clinic	Inițial papulă, apoi ulceraţie de obicei unică, nedureroasă, cu margini nete, uneori ridicate, de consistenţă ferm-elastică (cartilaginoasă - *ulcus durum*) şi cu fundul curat, neted, de culoare roşietică.	Vezicule grupate pe o placă eritematoasă, apoi eroziuni, ulceraţii superficiale dureroase, de 1-2 mm. Alte episoade în antecedente.	Inițial papulă sau pustulă, apoi ulceraţii multiple, dureroase, profunde, fără margini bine definite, cu contur neregulat, înconjurate de un halou eritematos, neindurate (*ulcus molle*), acoperite de secreţii hematice şi purulente.	Veziculă, papulă apoi ulceraţie nedureroasă, care se vindecă rapid în 2-3 zile. Poate trece neobservată.	Papule sau noduli nedureroşi, apoi ulceraţii de culoare roșie-aprinsă, cu aspect granulomatos, margini nete, baza neindurată, ce sângerează cu uşurinţă, cu miros fetid. Se descriu şi forme ulcero-vegetante, vegetante şi sclerotice.
Adenopatie	De obicei unilaterală; ganglioni ferm-elastici, nedureroşi, fără tendinţă la supuraţie	De obicei bilaterală (mai ales în primo-infecţie; ganglioni ferm-elastici, sensibili, fără tendinţă la supuraţie	Frecvent unilaterală, dureroasă, fluctuentă (*bubo*), evoluează spre abcedare şi fistulizare.	Adenopatie regională inflamatorie, de cele mai multe ori unilaterală, cu tendinţă la fistulizare	De obicei absentă; pot co-exista localizări inghinale (*pseudo-buboes*)
Diagnostic de laborator	Ultramicroscopia directă în câmp întunecat, serologie, PCR.	Citodiagnostic, cultură, PCR, serologie.	Cultură, PCR.	Cultură, PCR, serologie.	Examen histologic, frotiu, PCR.
Evoluţie fără tratament	3-6 săptămâni	7-10 zile	2-3 săptămâni	1-2 săptămâni	Evoluţie trenantă - vindecare cu cicatrice vicioase sau extindere lent progresivă.
Localizare	La bărbaţi - organele genitale externe, rect. La femei - vulvă, col uterin, perineu.	La bărbaţi - prepuţ, gland şi teaca penisului, rect. La femei - labii, clitoris, perineu, vagin, col uterin, perianal.	La bărbaţi - faţa internă şi externă a prepuţului, fren, şanţul balano-prepuţial. La femei - labii, vestibulul vaginal, clitoris.	La bărbaţi – penis, uretră, rect. La femei - vulvă, col uterin, uretră, rect.	La bărbaţi - prepuţ, gland, fren, şanţul balanoprepuţial, anus, perianal. La femei - labiile mici, introitusul vaginal.

Bibliografie selectivă

1. Lewis FM, Velangi SS. An overview of vulvar ulceration. Clin Obstet Gynecol 2005; 48:824.
2. Cunha Ramos M, Nicola MRC, Bezerra NTC, Sardinha JCG, Morais JSS, Schettini AP. Genital ulcers caused by sexually transmitted agents. An Bras Dermatol. 2022. 10.1016/j.abd.2022.01.004.

3. Fournier JA, Fournier E. Traité de la Syphilis. Paris, France. Rueff Editeurs; 1898.
4. Griffiths-Acha J, Vela-Ganuza M, Sarró-Fuente C, López-Estebaranz JL. Monkeypox: a new differential diagnosis when addressing genital ulcer disease. Br J Dermatol. 2022 Aug 17. doi: 10.1111/bjd.21834. Epub ahead of print. PMID: 35977429.
5. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J *et al*. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries -April-June 2022. N Engl J Med. 2022 Aug 25;387(8):679-691. doi: 10.1056/NEJMoa2207323. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35866746.
6. Mertz KJ, Trees D, Levine WC, et al. Etiology of genital ulcers and prevalence of human immunodeficiency virus coinfection in 10 US cities. The Genital Ulcer Disease Surveillance Group. J Infect Dis 1998; 178:1795.
7. Rosen T, Brown TJ. Genital ulcers. Evaluation and treatment. Dermatol Clin 1998; 16:673.
8. Rosman IS, Berk DR, Bayliss SJ, et al. Acute genital ulcers in nonsexually active young girls: case series, review of the literature, and evaluation and management recommendations. Pediatr Dermatol 2012; 29:147.
9. Schmid GP. Approach to the patient with genital ulcer disease. Med Clin North Am 1990; 74:1559.
10. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021; 70:1–187.
11. Orle KA, Gates CA, Martin DH, et al. Simultaneous PCR detection of Haemophilus ducreyi, Treponema pallidum, and herpes simplex virus types 1 and 2 from genital ulcers. J Clin Microbiol 1996; 34:49.
12. Rompalo AM, Lawlor J, Seaman P, et al. Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection. Sex Transm Dis 2001; 28:448.
13. Ghid de diagnostic și tratament al infecțiilor transmise sexual. Anexa 1 la Ordinul Ministerul Sănătății nr. 1342/2013.
14. World Health Organization (WHO) guidelines for the Management of sexually transmitted infections. WHO/HIV_AIDS/2003.01. Geneva WHO, 2003. .

SINDROMUL LIMFADENOPATIEI INGHINALE INFLAMATORII

Constantin Stoian

Definiție

Limfadenopatia inflamatorie este definită prin creșterea în volum a ganglionilor limfatici (în general peste 2 cm în diametru, în cazul ganglionilor inghinali) ca și rezultat al unui proces inflamator localizat într-o zonă care drenează limfatic în ganglionii limfatici interesați. [1,3]

Etiologie

Posibilele cauze ale limfadenopatiei inghinale inflamatorii sunt următoarele: sifilisul primar, limfogranulomatoza veneriană, șancrul moale, herpesul simplex, infecțiile de tract urinar, apendicita, infecții bacteriene sau fungice ale membrelor inferioare, trauma abdominală. [1]

Manifestări clinice

Caracteristicile limfadenopatiei inflamatorii

Prezența durerii orientează cu o anumită siguranță către etiologia inflamatorie a limfadenopatiei. Mobilitatea față de planurile profunde pledează și ea pentru o cauză inflamatorie. [2]

Caracteristici ale limfadenopatiei inghinale în funcție de etiologie

Sifilis-limfadenopatie fermă, nedureroasă, mobilă pe planurile profunde, uni- sau bilaterală. [4]

Șancrul moale este caracterizat de o limfadenopatie de obieci unilaterală, dureroasă, cu fluctuență în cazul apariției abcedării. Consecutiv abcedării este posibilă apariția de traiecte de drenaj la exterior. [5]

În *limfogranulomatoza veneriană* este prezentă o limfadenopatie dureroasă, bilaterală, formând blocuri adenopatice care abcedează și pot fistuliza, formând leziuni cutanate deschise. [6]

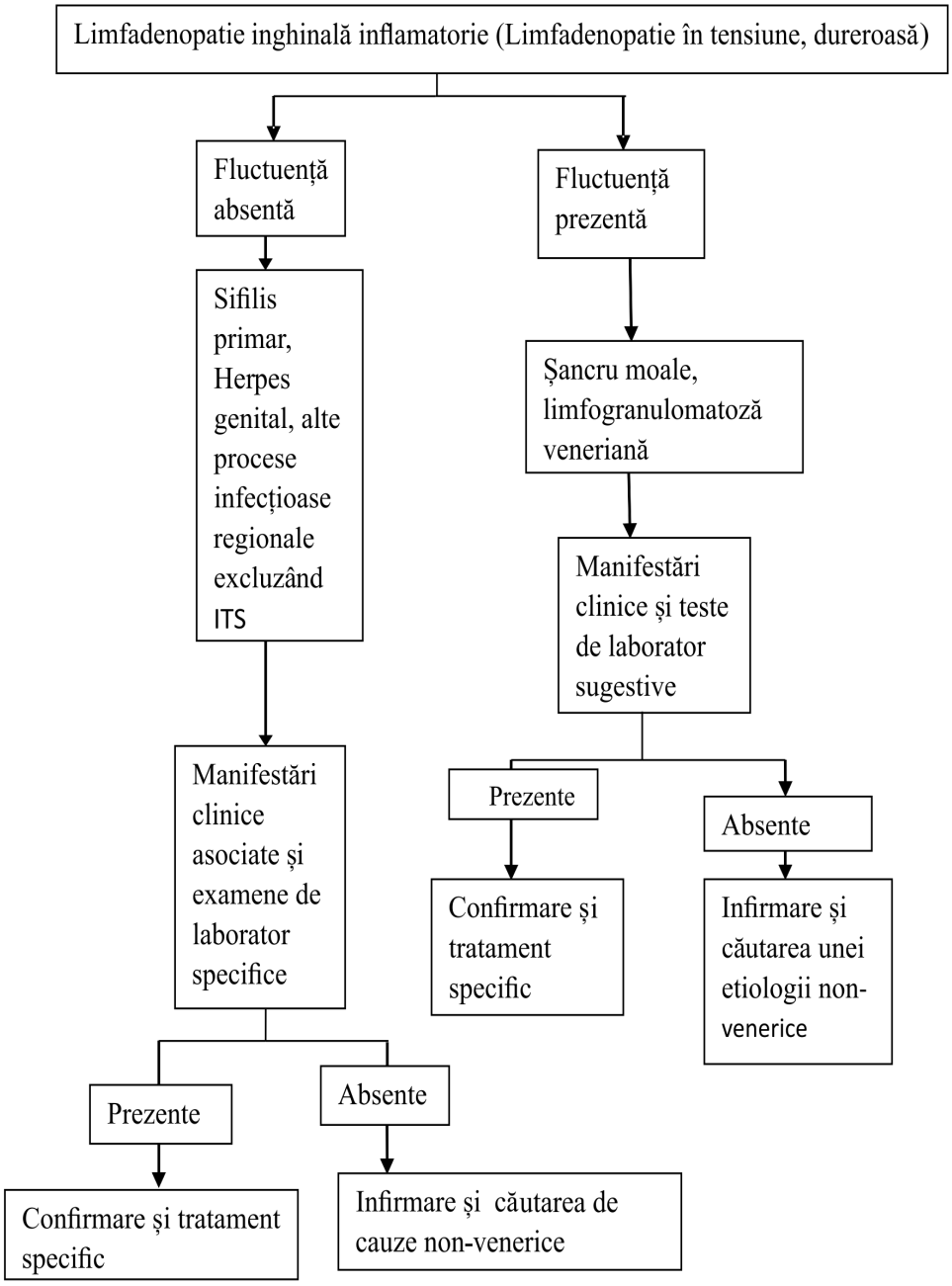
Diagnostic

Alături de **caracteristicile clinice** ale adenopatiei, sunt necesare **investigații paraclinice** pentru precizarea etiologiei limfadenopatiei inflamatorii inghinale.

Investigațiile paraclinice sunt orientate în funcție de manifestările clinice. Se va recolta serologie pentru sifilis, anticorpii anti Herpes simplex, se vor efectua frotiuri și cultură din secreția uretrală sau din aspiratul ganglionar în cazul în care acestea sunt prezente. În cazul în care se suspicionează limfogranulomatoza veneriană se pot efectua teste serologice specifice. [4] Sunt situații în care testele paraclinice nu sunt disponibile sau au o sensibilitate scăzută și atunci este necesar ca diagnosticul și tratamentul să fie ghidate prin stabilirea unor criterii de probabilitate, așa cum este în cazul granulomului inghinal. [5] În cazul în care după evaluarea clinico-paraclinică nu se găsește o cauză venerologică, este bine să se caute și cauze infecțioase în sfera urinară, ginecologică sau patologia infecțioasă a membrului inferior. [1]

Tratament

Dacă este pus un diagnostic de certitudine, tratamentul va fi cel al infecției transmisibile sexual identificate. Daca nu se identifică o infecție transmisibilă sexual cu certitudine, se va face un tratament care să acopere patologia infecțioasă cea mai probabilă. Acesta este reprezentat de Ciprofloxacină comprimate de 500 mg, un comprimat de două ori pe zi, timp de trei zile sau Doxiciclina capsule 100 mg, o capsulă de două ori pe zi, 14 zile sau Eritromicina comprimate de 500 mg, un comprimat de patru ori pe zi, 14 zile. În funcție de situația clinico-epidemiologică se poate decide efectuarea unei cure mai lungi de antibiotic. [7]



Algoritmul de abordare a limfadenopatiei inflamatorii inghinale

Bibliografie selectivă

1. Lymphadenopathy: Differential Diagnosis and Evaluation, Am Fam Physician. 1998 Oct 15;58(6):1313-1320,ROBERT FERRER, M.D., M.P.H., University of Texas Health Sciences Center at San Antonio, San Antonio, Texas
2. Peripheral Lymphadenopathy: Approach and Diagnostic Tools, . 2014 Mar; 39(2 Suppl): 158–170. Shahrzad Mohseni, MD,[1] Abolfazl Shojaiefard, MD,[2] Zhamak Khorgami et al.
3. Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis, HEIDI L.GADDEY, MD, and ANGELA M. RIEGEL, DO, Ehrling Bergquist Family Medicine Residency Program, Offutt Air Force Base, Nebraska, Am Fam Physician. 2016 Dec 1; 94(11): 896-903.
4. Syphilis-Medscape, Infectious Diseases, Updated July 11, 2017, Pranatharthi Haran Chandrasekar, MBBS, MD Professor, Chief of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Francisco Talavera, PharmD, PhD Adjunct Assistant Professor, University of Nebraska Medical Center College of Pharmacy, John L Brusch, MD, FACP Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Consulting Staff, Department of Medicine and Infectious Disease Service
5. European Guideline for management of chancroid 011, vol, 22, pd 241-244, M. Kemp, Phd MD et all
6. Lymphogranuloma Venereum, Updated 2020, may 29 Prashant Rawla, Saovah Health, Martinsville, VA, Faten Limaiem, University of Tunis Faculty of Medicine
7. Ghid de diagnostic si tratament al infecțiilor cu transmitere sexual, 2013 anexa 1

SINDROMUL INFLAMATOR PELVIN LA SEXUL FEMININ

Andreea Isaia

Definiţie

Boala inflamatorie pelvină la femei (BIP) este o inflamație a tractului genital superior și implică unul sau toate organele genitale pelvine (uter, trompe uterine, ovare). În funcție de localizare se descriu următoarele forme de BIP: endometrite, salpingite, parametrite, ooforite, abcesul tubo-ovarian și peritonita pelvină.

Etiologie

BIP apare ca urmare a ascensionării agenților patogeni din tractul genital inferior, prin colul uterin către cavitatea uterină, unde determină inflamația endometrului (endometrita), urmată de afectarea inflamatorie a trompelor uterine (salpingită) şi a ovarelor. [1] Alte mecanisme de propagare a infecției sunt mai rar întâlnite:

- propagarea limfatică sau hematologică specifică bacilului Koch [2] (tuberculoza genitală);
- propagarea de la organele învecinate (în peritonita apendiculară).

BIP are o etiologie polimicrobiană. Cei mai frecvenţi agenţi etiologici sunt *Chlamydia Trachomatis* şi *Neisseria Gonorrhoeae. Alte microorganisme care au un rol important în BIP sunt: Mycoplasma Genitalium, Mobiluncus, Gardnerella Vaginalis,* Virusul Herpes Simplex, Trichomonas Vaginalis, streptococi, stafilococi şi alte specii de bacterii anaerobe şi facultativ anaerobe.

Factori de risc implicați în apariția BIP sunt:

- Istoric de infecții cu transmitere sexuală;
- Multipli parteneri sau partener nou (în ultimele 3 luni);
- Debut precoce al vieții sexuale;

- Inserția unui dispozitiv uterin contraceptiv in ultimele 6 săptămâni;
- Control instrumental al cavității uterine (biopsie de endometru, curetaj uterin hemostatic, sarcină neplanificată sau oprită din evoluție etc.);
- Fertilizare in vitro;
- Histerosalpingografie;
- Histerosalpingosonografie;
- Histeroscopie.

Aspecte clinice

BIP poate fi simptomatică sau asimptomatică. În funcție de momentul în care a debutat simptomatologia și de gravitatea simptomelor, se descriu ***3 forme clinice***:

1. Forma acută
2. Forma infraclinică
3. Forma cronică

Simptomele și semnele clinice ale BIP sunt:

- Durerea localizată în etajul abdominal inferior este de cele mai multe ori bilaterală;
- Sângerarea vaginală: intermenstruală, postcoitală, menoragia;
- Secreție vaginală patologică (cervicite, vaginoză bacteriană);
- Dispareunie;
- Durere la mobilizarea colului uterin în timpul examenului ginecologic;
- Zone anexiale dureroase la examinarea ginecologică
- Masă anexială palpabilă la examinarea ginecologică;
- Febră peste 38°C.

Diagnostic

Diagnosticul BIP acute se bazează pe anamneză și examenul clinic. Existența formelor asimptomatice sau minim simptomatice, cât și tabloul clinic nespecific, duc uneori la întârzierea stabilirii diagnosticului si chiar la cazuri rămase nediagnosticate.

Diagnostic diferențial se face cu următoarele afecțiuni:

- Apendicita
- Cervicita

- Infecții ale tractului urinar
- Endometrioza
- Tumori ovariene
- Sarcina ectopică
- Torsiune de ovar
- Sindrom de colon iritabil

Diagnosticul paraclinic presupunea efectuarea anumitor investigații.

1. Testele de laborator nu sunt specifice pentru diagnosticul de BIP. [1] Analize utile în stabilirea diagnosticului sunt :
   - Viteza de sedimentare a hematiilor;
   - Nivelul proteinei C reactive;
   - Hemoleucograma cu formula leucocitară;
   - Testarea pentru infecții cu transmitere sexuală (*Chlamydia Trachomatis, Neisseria Gonorrhoeae, HIV, Herpes Simplex, Sifilis, Mycoplasma)*.
2. Teste imagistice: ultrasonografia, examenul RMN și tomografia computerizată. [3]
3. Biopsia de endometru poate fi necesară și utilă în stabilirea diagnosticului.
4. Laparoscopia, deşi este criteriul standard actual pentru diagnosticul BIP[3] nu se justifică în mod obişnuit datorită creşterii morbidității, costului crescut, imposibilității diagnosticării endometritei și inflamației tubare ușoare. [1]

Tratament

Tratamentul BIP are ca scop ameliorarea simptomatologiei, eradicarea infecției și, pe termen lung, minimizarea riscului apariției sechelelor. BIP neglijată, nediagnosticată la timp sau incorect tratată duce la recidiva infecției, apariția sindromului dureros pelvin cronic, apariția sarcinilor ectopice, infertilității de cauză tubară sau uterină.

Principiile de bază ale tratamentului BIP sunt:

- ***Tratarea partenerului sexual*** pentru a preveni reinfectarea cu infecții cu transmitere sexuală (ITS);
- ***Abstinența*** până la remiterea simptomelor și finalizarea schemei de tratament a partenerilor;
- ***Terapia durerii*** prin administrarea de antialgice, în funcție de severitatea tabloului clinic;

- ***Repausul*** este indicat pacientelor cu formă severă de BIP [1];
- ***Extracția DIU*** este luată in considerare, deşi studiile de specialitate nu arată diferențe semnificative în evoluția pacientelor [4];
- ***Antibioterapia*** ține cont de etiologia polimicrobiană a BIP. Astfel, schema de tratament trebuie să acopere un spectru larg de posibili agenți patogeni. Tratamentul trebuie să fie eficient pe *Chlamydia Trachomatis* și *Neisseria Gonorrhoeae*, dar și pe bacterii anaerobe, G*ram negative și alte bacterii posibil implicate în etiologia BIP (streptococul, stafilococul* etc.*).*

Schemele terapeutice utilizate în tratarea BIP sunt periodic reevaluate; diferă în funcție de zona geografică, datorită schimbării spectrului de rezistență microbiană. [2]

Majoritatea cazurilor de BIP vor urma tratament ambulatoriu, dar există situații în care spitalizarea este luată în considerare. Decizia internării pacientei într-o unitate spitalicească se face după următoarele criterii [1]:

- Ineficiența, imposibilitatea administrării sau intoleranța la tratamentul oral;
- Sarcina;
- Abcesul tubo ovarian;
- BIP formă severă;
- Diagnostic incert.

Tratamentul chirurgical

Tratamentul antibiotic este eficient în 33-75% din cazuri. În situația în care abordul chirurgical este necesar (15-20% din pacientele diagnosticate cu BIP[3]), acesta trebuie să aibă în vedere conservarea funcției reproductive. Se va opta pentru drenajul colecțiilor purulente, lavaj, adezioliză şi se vor evita pe cât posibil intervențiile extensive precum anexectomia (uni sau bilaterală) şi histerectomia. [3] Intervenția chirurgicală în urgență este indicată în cazul abcesului tubo-ovarian rupt. De asemenea, lipsa de răspuns la antibioterapie necesită drenajul chirurgical al colecțiilor purulente.

Monitorizarea tratamentului

Studiile de specialitate nu arată diferențe între eficiența tratamentului administrat oral și cea a tratamentului administrat intravenos.

Se recomandă monitorizarea răspunsului la tratament după 72 ore de la inițiere. Se apreciază diminuarea simptomatologiei și respectarea schemei

Scheme terapeutice pentru administrare ambulatorie	Scheme terapeutice pentru administrare în unitățile spitalicești
Ceftriaxonă 250 mg doză unică , i.v. plus **Doxiciclină** 100 mg/12 ore, oral timp de 14 zile plus **Metronidazol** 500 mg/12 ore, administrate oral timp de 14 zile	**Ceftriaxonă** 1 g/zi i.v./i.m. Plus **Doxiciclină** 100 mg/12 ore, i.v. - Se va continua până la 14 zile cu: **Doxiciclină** 100 mg/12 ore, oral plus **Metronidazol** 500 mg/12 ore, oral
Ofloxacin 400 mg/12 ore, administrate oral timp de 14 zile (sau **Levofloxacin** 500 mg/zi administrate oral timp de 14 zile) plus **Metronidazol** 500 mg/12 ore administrate oral timp de 14 zile	**Clindamicină** 900 mg/8 ore, i.v. plus **Gentamicină** [3]- 6 mg/kg o dată pe zi, i.m/i.v. - Se va continua până la 14 zile cu: **Clindamicină** 450 mg/6 ore, oral sau **Doxiciclină** 100 mg/12 ore, oral plus **Metronidazol** 500 mg/12 ore, oral
Moxifloxacin 400 mg pe zi timp de 14 zile	

terapeutice. Pentru pacientele cu forme clinice severe și cele care urmează tratament intravenos, după 24 de ore de la ameliorarea simptomatologiei și îmbunătățirea tabloului clinic, se ia în considerare administrarea orală a antibioticelor. Antibioterapia se va administra timp de 14 zile.

Se vor repeta teste microbiologice la pacientele cu:

- teste pozitive pentru Chlamydia Trachomatis sau/*şi* Neisseria Gonorrhoeae;
- simptomatologie persistenţă după efectuarea tratamentului;
- risc crescut de recurență sau persistentă a infecției;
- lipsa complianței la tratament.

Prognostic

Întârzierea diagnosticului și lipsa tratamentului pot duce la complicații pe termen lung:

1. Durere pelvină cronică:
   - apare la aproximativ 25% dintre pacientele cu BIP în antecedente;
   - poate fi ritmată de perioadele ciclului menstrual sau este secundară sindromului aderențial pelvin post inflamator sau hidrosalpinxului.
2. Infertilitate
   - rata infertilității creşte proporțional cu numărul de episoade de BIP din antecedente;
   - infecțiile și inflamațiile trompelor uterine pot determina formarea de cicatrici și aderențe la nivelul lumenului tubar, ducând astfel la infertilitate de cauză tubară.
3. Sarcina ectopică
   - este o consecință a afectării tubare;
   - riscul de apariție este crescut cu 15-50% la femeile cu istoric de BIP.

Profilaxie

Măsuri profilactice importante în prevenția BIP sunt:

- prevenția infectării și controlul transmiterii infecțiilor cu Chlamydia Trachomatis *şi* Neisseria Gonorrhoeae (diagnosticarea și tratarea infecțiilor asimptomatice);
- implementarea programelor de educație sexuală și reducerea comportamentului sexual riscant;
- folosirea metodelor contraceptive de barieră;
- depistarea şi tratarea femeilor tinere cu ITS, active sexual.

Bibliografie selectivă

1 Jonathan Ross, Secondo Guaschino et al. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. International Journal of STD & AIDS. 2018.

2 Brunham RC, Gottlieb S, Paavonen J. Pelvic Inflammatory Disease. N Engl J Med. 2015.

3 Tough DeSapri K. Pelvic Inflammatory Disease emedicine.medscape.com. [Online].

4 Tepper NK, ,et al. Retention of intrauterine devices in women who acquire pelvic inflammatory disease: a systematic review. Contraception 2013; 87.

INFLUENŢA INFECŢIILOR TRANSMISIBILE SEXUAL ASUPRA SARCINII

Andreea Isaia

Infecțiile transmisibile sexual (ITS) pot complica sarcina și pot avea consecințe importante asupra parcursului sarcinii, atât asupra mamei cât și asupra fătului.

Vaginoza bacteriană

Vaginoza bacteriană (VB) este o afecțiune inflamatorie frecventă a vaginului care se datorează unui dezechilibru al microbiomului vaginal. Caracteristică este scăderea numărului coloniilor de lactobacilli de la nivelul vaginului, care vor fi înlocuite de microorganisme patogene predominant anaerobe. VB nu este considerată ITS, dar este dovedită legătura între VB şi comportamentul sexual. Pacientele cu VB pot fi asimptomatice sau simptomatice.

La femeile însărcinate VB a fost asociată cu importante complicații [1]:

- Corioamniotita;
- Endometrita;
- Ruptura prematură de membrane amniotice;
- Naştere prematură.

Recomandări:

- Testarea de rutină pentru depistarea VB în sarcină nu s-a dovedit utilă;
- Pacientele simptomatice vor fi testate și tratate după stabilirea diagnosticului de VB;
- Nu există dovezi care să susțină testarea pacientelor asimptomatice care au risc de naștere prematură. [2]

Chlamydia Trachomatis

Chlamydia trachomatis este cea mai frecventă infecție bacteriană cu transmitere sexuală. [3] Majoritatea infecțiilor cu Chlamydia sunt asimptomatice sau au o simptomatologie redusă.

Complicații pe parcursul sarcinii:

- Ruptura prematură de membrane amniotice;
- Naștere prematură;
- Făt cu greutate mică la naștere.

Nou-născutul poate dezvolta infecții oculare și infecții pulmonare.

Recomandări:

- Pacientele însărcinate diagnosticate cu infecție cu Chlamydia vor fi tratate;
- Eficiența tratamentului se monitorizează retestând pacienta la 3 luni după tratament;
- Screeningul în sarcină este recomandat pacientelor cu risc crescut (vârsta sub 25 ani, multipli parteneri sexuali sau partener nou, partener sexual diagnosticat cu ITS)

Neisseria Gonorrhoeae

Infecția cu Neisseria Gonorrhoeae face parte din ITS. Netratată, poate duce la complicații pe parcursul sarcinii:

- Avort spontan;
- Naștere prematură;
- Făt cu greutate mică la naștere;
- Ruptură prematură de membrane amniotice;
- Corioamniotită.

Nou-născutul poate dezvolta infecții oculare.

Recomandări:

- Testarea pacientelor însărcinate cu vârsta sub 25 ani și a celor cu risc crescut pentru ITS;
- Tratarea infecției *Neisseria Gonorrhoeae* la pacientele însărcinate cu diagnostic pozitiv.

Hepatita virală B

Hepatita virală B (HVB) este o infecție cu virus hepatitic B, cu transmitere parenterală. Infecția HVB la femeile însărcinate prezintă un risc

important de transmitere la făt în timpul naşterii. În lipsa conduitei terapeutice adecvate, 40% dintre copiii născuţi din mamă cu HVB, vor dezvolta infecţie cronică HVB, iar 1/4 dintre aceştia vor suferi de boli cronice ale ficatului.

Influenţa asupra evoluţiei fătului, naşterii şi alăptării

Prezenţa HVB în sângele matern nu are efecte teratogene asupra fătului. Sarcina nu exacerbează boala unei femei cu infecţie cronică cu HVB, iar frecvenţa complicaţiilor pe parcursul sarcinii nu este mai mare ca în populaţia sănătoasă. Există studii care arată un risc scăzut pentru ca nou născutul sa aibă o greutate mai mică la naştere, iar riscul naşterii premature este deasemenea scăzut.

Cel mai mare risc al transmiterii infecţiei este în momentul naşterii (infecţie neonatală).

Se recomandă alăptarea la sân pentru mamele care nu primesc terapie antivirală şi ai căror copii au primit profilaxia corectă.

Recomandări:

- Testarea tuturor gravidelor în primul trimestru de sarcină (Ag HB_s);
- În trimestrul III vor fi retestate gravidele cu risc mare de infectare şi cele care prezintă semne sau simptome ale infecţiei HVB;
- Testarea gravidelor cu sarcină nedispensarizată la admisia în sala de naşteri;
- Între 26 şi 28 săptămâni de sarcină se va determina ADN-ul viral HVB (ADN-HVB) pentru toate pacientele cu Ag HB_s pozitiv;
- Se va iniţia tratament antiviral dacă ADN-HVB >200,000 IU/Ml[4];
- Măsuri profilactice pentru nou născutul din mamă infectată HVB: în primele 12 ore de la naştere: se va administra vaccinul anti HVB şi imunoglobulina umană anti HVB;
- Programul naţional de vaccinare recomandă vaccinarea de rutină a tuturor nou născuţilor, în primele 24 ore de la naştere.

Hepatita virală C

Femeile însărcinate, infectate cu virus hepatitic C (HVC), au risc de 5-10% de transmitere verticală a bolii. Acest risc creşte la 20% în cazul femeilor care sunt concomitent infectate şi cu HIV. Nu există măsuri care previn transmiterea HVC de la mamă la făt. Riscul teratogen este similar cu al feţilor care provin din mame sănătoase. Tratamentul pacientelor cu HVC

trebuie întrerupt înaintea obținerii unei sarcini. Protocoalele actuale utilizate în tratarea infecției HVC nu sunt aprobate pe parcursul sarcinii.

Gravidele cu infecție HVC au risc mai mare pentru:

- Feți cu greutate mică la naștere;
- Naştere prematură:
- Restricție de creștere intrauterină;
- Dezvoltarea diabetului gestaţional.

Recomandări:

- Testarea tuturor gravidelor în primul trimestru de sarcină (Ac HVC);
- Pacientele diagnosticate cu infecție HVC vor întrerupe tratamentul specific înainte sau în momentul confirmării sarcinii;
- Naşterea prin operație cezariană scade riscul de transmitere;
- Alăptarea la sân poate fi luată în considerare dacă mama nu urmează tratament antiviral și nu prezintă eroziuni sau sângerări mamelonare.

Herpes simplex

Există două tipuri de virus herpes simplex (HSV), tip 1 și tip 2. Ambele pot afecta nou născutul. Simptomatologia gravidei cu infecție HSV este similară cu cea a femeilor care nu sunt însărcinate. Riscul transmiterii la nou născut de la o mamă care a dobândit infecția pe parcursul sarcinii este mai mare, comparativ cu cele care au dobândit infecția înainte de a rămâne însărcinate.

Riscurile în sarcina cu infecţie HSV:

- Naştere prematură;
- Transmiterea infecției la făt poate duce la: moarte fetală, afectare neurologică severă.

Recomandări:

- Testarea de rutină a gravidelor asimptomatice nu este justificată;
- Finalizarea nașterii prin operaţie cezariană în cazul gravidelor care prezintă leziuni genitale active determinate de HSV.

Virusul imunodeficienţei umane (HIV)

Transmiterea infecției HIV de la mamă la făt se produce în timpul sarcinii, în momentul nașterii sau în perioada alăptării. Dacă infecția cu HIV este diagnosticată și tratată înaintea sarcinii sau dacă este diagnosticată la debutul sarcinii și este corect tratată, riscul de transmitere la făt este sub 1%.[5] Infecția HIV nu are efecte teratogene asupra fătului. Medicația administrată

în timpul sarcinii trebuie ajustată, ținând cont de riscurile medicamentelor asupra fătului.

Recomandări:

- Tratamentul HIV pe toată durata sarcinii conform protocoalelor în vigoare;
- Naşterea prin operaţie cezariană;
- Ablactare.

Human Pappilomavirus (HPV)

Infecția HPV afectează cel mai frecvent tractul genital inferior (col uterin, vagin, organe genitale externe). Verucile genitale pot creşte în dimensiuni şi se pot înmulți pe parcursul sarcinii. Operația cezariană este luată în considerare când apar veruci mari care obstruează canalul de naştere. Infecția HPV poate fi transmisă de la mamă la făt prenatal (de la nivelul tractului genital inferior), dar cel mai frecvent infectarea fătului are loc în timpul naşterii. S-a observat transmiterea la 1 din 3 nou-născuți din mame HPV pozitive, mai afectați fiind cei născuți vaginal. Leziunile HPV au o prevalentă de 4-22% la nou-născuți şi sunt localizate genital, cutanat, oral sau conjunctival.[6] Papilomatoza respiratorie recurentă este o afecțiune benignă şi rară şi este o consecință a infecției HPV a nou-născutului. Boala poate regresa spontan sau poate progresa necesitând intervenții chirurgicale.

Recomandări:

- naşterea prin operaţie cezariană este o alternativă pentru pacientele cu veruci genitale mari care obstruează canalul de naştere sau care se pot rupe în timpul naşterii.

Trichomoniaza este o infecție frecventă, cu transmitere sexuală, cauzată de parazitul Trichomonas Vaginalis. Pacientele însărcinate care prezintă simptome ale bolii trebuie testate şi în cazul unui rezultat pozitiv trebuie tratate, deoarece infecția cu Trichomonas Vaginalis în timpul sarcinii a fost asociată cu:

- Naştere prematură;
- Feți cu greutate mică la naştere;
- Ruptură prematură de membrane amniotice.

Recomandări:

- Testarea de rutină a gravidelor pentru infecția cu Trichomonas Vaginalis nu este justificată [7];

- Gravidele diagnosticate cu HIV vor fi testate pentru infecția cu Trichomonas Vaginalis [8];
- Nu sunt suficiente dovezi care să susțină beneficiile testării pacientelor cu risc de naștere prematură. [7]

Bibliografie selectivă

1. Nelson DB, Macones G. Bacterial vaginosis in pregnancy: current findings and future directions. Epidemiolo Rev 2002; 24 (2):102–8. US Preventive Services Task Force. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy to prevent preterm delivery: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008;148:214–9.
2. US Preventive Services Task Force. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy to prevent preterm delivery: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008;148:214–9.
3. Centers for Disease Control and Prevention. . Atlanta, GA: Department of Health and Human Services; April 2022.
4. https://www.cdc.gov/hepatitis/HBV/PerinatalXmtn.htm.
5. Panel on Treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission.
6. Trottier H, Mayrand MH et al. Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study. Papillomavirus Res. 2016; 2:145-52.
7. US Preventive Services Task Force. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy to prevent preterm delivery: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008;148:214–9.
8. Meites E, Gaydos CA, et al. Review of Evidence-based Care of Symptomatic Trichomoniasis and Asymptomatic *Trichomonas vaginalis* Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2015; 61:S837–48.

PROFILAXIA INFECŢIILOR TRANSMISIBILE SEXUAL

Vasile Benea, Simona Roxana Georgescu

Din cauza morbidității și mortalității crescute, a consecințelor asupra produsului de concepție, infertilității, riscului de cancere ano-genitale sau oro-faringiene, creșterii riscului de transmitere a infecției HIV, precum și a costurilor financiare, ITS reprezintă o problemă importantă de sănătate publică. Deși au fost identificate peste 30 de microorganisme ce pot determina ITS, doar 8 sunt responsabile de cea mai mare dintre infecții; dintre acestea, patru sunt curabile (sifilisul, gonoreea, infecțiile cu *Chl. trachomatis* și trichomoniaza), [1-3] în timp ce, infecțiile cu HPV, HIV, HSV (*herpes simplex virus*) și hepatita B pot avea evoluție cronică, deși există medicație care poate modifica cursul bolii.

Abordarea profilaxiei și controlului ITS, precum și accentul care se pune asupra diferitelor componente depind de prevalența și distribuirea anumitor ITS în colectivitatea respectivă, ca și de resursele financiare disponibile. [4] Totuși, indiferent de aceste aspecte, există câteva principii comune, care constau în:

1. reducerea infecțiozității (de exemplu prin utilizarea prezervativului);
2. reducerea duratei de contagiozitate prin diagnosticul și tratamentul precoce, atât a pacienților simptomatici (promovarea unui comportament pentru sănătate în sensul prezentării pacientului la medic la apariția primelor manifestări), cât și a celor asimptomatici (prin screening și notificarea partenerilor);
3. reducerea comportamentului sexual riscant (întârzierea debutului vieții sexuale; schimbarea mai rară a partenerilor sexuali, reducerea numărului de parteneri sexuali concomitenți). [4]

Măsurile de profilaxie se pot adresa persoanelor neinfectate din colectivitate în scopul prevenirii infectării acestora (*profilaxia primară*) sau

persoanelor deja infectate, pentru a preveni transmiterea infecției la partenerii sexuali (*profilaxia secundară*). În timp ce măsurile de profilaxie primară, aplicate eficient, pot scădea atât prevalența ITS de etiologie bacteriană, cât și a celor virale, măsurile de profilaxie secundară pot scădea în special prevalența ITS curabile (de etiologie bacteriană – sifilis, gonoree, *Chlamydia* – sau parazitară – *Trichomonas*). Rezultate foarte bune se obțin prin combinarea celor două tipuri de profilaxie. Implementarea eficientă a programelor necesită un sprijin politic puternic și un angajament real fără de care chiar și cele mai bine concepute și adecvate programe nu se pot realiza. Eforturile de prevenire și control ale ITS de către agențiile naționale de sănătate publică includ supravegherea ITS, analize epidemiologice, măsuri de educare a populației și a personalului medical, sprijin pentru clinicile medicale și serviciile de prevenire, investigarea, tratamentul și consilierea pacienților recent diagnosticați cu ITS și a partenerilor lor și *screening*-ul persoanelor cu risc crescut de ITS.[4,6] Măsurile de profilaxie și control ale ITS se pot aplica la nivel național sau la nivelul unor grupuri cu risc crescut sau vulnerabile pentru ITS.

Abordarea clasică a profilaxiei ITS, [7] elaborată în anii '30 ai secolului trecut, care constă în *screening*, tratamentul cazurilor de ITS, servicii medicale pentru partenerii sexuali și măsuri de educație pentru sănătatea sexuală, reprezintă în continuare baza măsurilor de control al ITS. [8] Aceste măsuri trebuie însă adaptate realităților contemporane. [9]

Potrivit CDC Atlanta [10,11] profilaxia și controlul ITS trebuie să se bazeze pe următoarele strategii majore:

1. aprecierea corectă a riscului de a se infecta cu o ITS și educarea şi consilierea persoanelor cu risc crescut pentru evitarea ITS prin modificarea comportamentului sexual și utilizarea măsurilor profilactice;
2. vaccinarea pre-expunere față de ITS pentru care există vaccinuri eficiente;
3. identificarea persoanelor cu infecție asimptomatică sau simptomatică;
4. diagnostic, tratament, consiliere şi urmărire post-terapeutică eficiente ale persoanelor infectate cu ITS;
5. evaluarea, tratamentul şi consilierea partenerilor sexuali ai persoanelor cu ITS.

Profilaxia primară include aprecierea *riscului comportamental* (pe baza factorilor de comportament sexual ce pot plasa un anumit individ în

categoria celor cu risc crescut de infecție cu ITS), precum și a *riscului biologic* (testarea pentru anumiți markeri ai ITS). [10,11]

În acest sens, personalul medical trebuie să obțină în cadrul anamnezei date privind istoricul sexual al pacienților și, pe baza acestor date, să furnizeze pacienților informații privind necesitatea modificării comportamentului sexual. Trebuie folosite tehnici eficiente care să faciliteze relația cu pacienții, limbajul utilizat să fie normal, iar atitudinea înțelegătoare, compasională, fără emiterea de judecăți moralizatoare.

O metodă eficace de a obţine informaţii legate de anamneza sexuală o reprezintă tehnica celor „5 P" [10]: **p**arteneri sexuali (numărul partenerilor actuali şi din ultimele luni, genul acestora, practicarea prostituţiei etc.); **p**ractici sexuale (tipuri de sex practicate recent sau în antecedente); **p**rotecţia împotriva ITS (testarea partenerilor sexuali, metode de protecţie utilizate împotriva ITS, în ce condiţii sunt utilizate sau nu prezervativele); antecedente **p**ersonale de ITS; intenții privind sarcina (***p**regnancy* – metode anticoncepţionale utilizate, intenția de a avea copii în viitor etc.). În scopul identificării riscului infectării cu HIV sau hepatite este necesară o anamneză suplimentară cu privire la consumul de droguri i.v. [10,12]

Screening-ul pentru alte ITS decât cea pentru care pacientul este investigat și tratat este necesar deoarece prezența unei ITS reprezintă un marker biologic de risc crescut, în special pentru infecția HIV. De aceea, în cazul pacienților care solicită investigații și tratament pentru o anume ITS, trebuie efectuat și screening-ul pentru alte ITS în funcție de legislația în vigoare, prevalența diferitelor ITS în colectivitate, precum și de factorii de risc individuali. Pentru România, se recomandă ca toți pacienții cu ITS să fie testați cel puțin și pentru sifilis și HIV. [13] De asemenea, li se va explica pacienților ce teste trebuie repetate în viitor; astfel, de exemplu testarea pentru HIV trebuie repetată după un interval de trei luni, pentru a se observa o eventuală seroconversie.

După efectuarea anamnezei privind comportamentul sexual, pacienții vor fi consiliați în vederea adoptării unui comportament sexual mai puțin riscant. *Consilierea profilactică* va fi acordată tuturor adolescenților activi sexuali, precum și tuturor adulților care au un diagnostic de ITS, au avut o ITS în ultimul an sau care au avut parteneri sexuali multipli. Consilierea va fi efectuată ținând cont de vârsta, apartenența culturală, identitatea de gen și sex, orientarea sexuală, stilul de viață și nivelul de educație ale pacientului. Una dintre abordările posibile este consilierea particularizată pe situația persoanei consiliate (*client-centered STI and HIV prevention counseling*).

[10] De asemenea, pacienții pot fi ajutați să-și stabilească obiective realizabile în cursul unor interviuri motivaționale. O altă posibilitate de abordare este reprezentată de găsirea unor mesaje profilactice scurte, accesibile care să fie furnizate în video-uri sau în sesiuni de grup. Realizarea unor platforme de *e-learning* on line pentru pacienți reprezintă o altă posibilitate.

Alte mijloace de ***profilaxie primară,*** pe lângă consilierea privind modificarea comportamentului sexual (*intervenția comportamentală*), sunt reprezentate de *intervențiile bio-medicale*: vaccinarea pre-expunere, utilizarea prezervativelor, circumcizia, profilaxia pre-expunere, profilaxia post-expunere și abstinența sau reducerea numărului de parteneri sexuali. [10,12-15]

Primul *vaccin* utilizat împotriva ITS a fost cel împotriva hepatitei B; este recomandat persoanelor neinfectate care au mai mult de un partener sexual sau au o ITS. Utilizarea vaccinurilor tetra- (4vHPV) și nonavalent (9vHPV) a determinat o scădere marcată a incidenței a patologiei determinate de tulpinile de HPV incluse în vaccin: vegetații veneriene, neoplazia intraepitelială și cancerele ano-genitale sau oro-faringiene; de asemenea, a fost observată și o protecție încrucișată și față de alte tulpini de HPV. Un alt vaccin disponibil, recomandat în special MSM, utilizatorilor de droguri i.v. și celor fără adăpost, este vaccinul împotriva hepatitei A. Sunt speranțe pentru obținerea în curând a unor vaccinuri eficiente pentru herpesul genital, sifilis [16,17] sau gonoree.

Prezervativele, atât cele masculine (din poliuretan sau latex), cât și cele feminine, sunt promovate ca o componentă esențială a programelor de control ITS. [10,12,13] Utilizarea corectă și consecventă ar trebui să protejeze o persoană neinfectată față de dobândirea unei infecții (profilaxie primară), iar în cazul unei persoane infectate de a transmite infecția (profilaxie secundară), dacă zona infectată este acoperită de prezervativ. În studiile prospective s-a demonstrat că utilizarea consecventă a prezervativelor a redus, dar nu a eliminat, riscul de transmitere a gonoreei, *Chlamydiei*, herpesului genital, sifilisului, șancrului moale și infecției HIV la bărbați și femei, și, posibil a HPV, bolii inflamatorii pelvine și a infecției cu *Trichomonas* la femei. [18] Eșecul prezervativelor în profilaxia ITS se datorează în principal unor factori umani (utilizare incorectă sau inconsecventă, alunecare în timpul contactului sexual etc.), mai degrabă decât unor factori mecanici (inclusiv rupere). Prezervativele din poliuretan, indicate persoanelor cu alergie la latex, asigură o bună protecție împotriva

ITS şi a sarcinii şi, spre deosebire de acestea, sunt rezistente la lubrifianții pe bază de uleiuri. În schimb, prezervativele naturale, fabricate din cecul de miel, din cauză că au pori cu diametrul de până la 1500 nm, care permit trecerea particulelor virale, sunt contraindicate. De asemenea, utilizarea diafragmelor cervicale ca unică măsură de protecție, nu este eficientă.

Microbicidele (de exemplu nonoxinol-9) din prezervative sau de uz vaginal nu protejează împotriva agenților ITS, ci, dimpotrivă, pot provoca eroziuni ale mucoaselor care favorizează pătrunderea HIV. Alte microbicide utilizate împotriva achiziției infecției HIV nu oferă protecție și împotriva altor agenți ai ITS.

S-a demonstrat că *circumcizia* reduce riscul de infecție în cazul ITS ulcerative (mai ales herpes simplex și mai puțin pentru sifilis), vegetațiilor veneriene și a infecției HIV. [19-20]

Deși *profilaxia pre-expunere* s-a dovedit a fi foarte eficientă în prevenirea infecției HIV, din cauza relaxării comportamentului sexual, introducerea pe scară largă a acesteia s-a însoțit de creșterea incidenței celorlalte ITS (în special a sifilisului. [21]

În cazul celorlalte ITS, nu este recomandată utilizarea de rutină a profilaxiei cu antibiotice deoarece există riscul selectării de tulpini rezistente la antibiotice. Totuși, unii specialiști consideră că este posibil ca, în anumite condiții (colectivități MSM cu incidență crescută a sifilisului sau cu risc crescut de reinfecție) să fie indicat tratamentul profilactic pre-expunere cu doxiciclină pentru prevenirea sifilisului. [22]

Profilaxia ITS post-expunere cu doxiciclină în doză de 200 de mg la MSM și femei transgender după sex anal neprotejat a redus incidența sifilisului cu 73% și a infecției cu Chlamydia cu 70%, dar nu a influențat incidența gonoreei. [23] Măsurile de igienă (de exemplu dușul vaginal) după un contact sexual posibil infectant nu protejează împotriva ITS și a infecției HIV; în schimb cresc riscul de vaginoză bacteriană și infecția HIV.

Abstinenţa de la orice practică sexuală (vaginală, orală, anală), ca şi o relaţie monogamă mutuală de lungă durată cu un partener neinfectat, reprezintă abordări profilactice sigure care împiedică transmiterea ITS. Totuși, recomandarea abstinenței poate să nu fie o metodă realistă și nici acceptabilă pentru multe persoane. Pentru reducerea riscului de transmitere a ITS se recomandă cuplurilor monogame efectuarea testelor de screening pentru ITS înaintea iniţierii relațiilor sexuale. De asemenea, este recomandat ca persoanele care sunt tratate pentru o ITS sau ai căror parteneri urmează

tratament pentru o ITS să se abțină de la relații sexuale până la completarea curei de tratament.

Reducerea numărului de parteneri sexuali, scăderea numărului de parteneri sexuali multipli concomitenți, alegerea cu grijă a partenerilor sexuali (selectarea celor cu un comportament sexual mai puțin riscant), screening-ul pentru ITS a partenerilor înainte de a practica sexul neprotejat, evitarea sexului cu persoane care au manifestări clinice de ITS pot, de asemenea, să contribuie la profilaxia transmiterii ITS.

Profilaxia secundară include promovarea unui comportament pentru sănătate (cu prezentarea la medic cât mai devreme, la apariția primelor manifestări clinice de ITS) prin măsuri de educație pentru sănătate, îmbunătățirea accesului la rețeaua de diagnostic și tratament ale ITS, tratamentul eficient a cazurilor de ITS, diagnosticul și tratamentul precoce ale persoanelor cu infecție simptomatică și asimptomatică, notificarea (urmărirea contacților) și managementul partenerilor sexuali.

Diagnosticul și tratamentul precoce ale ITS sunt în general ieftine, în timp ce complicațiile și sechelele ITS netratate presupun, pe lângă complicațiile medicale și sociale, costuri ridicate.

Deoarece multe dintre ITS pot evolua pauci- sau asimptomatic, putându-se manifesta tardiv, prin complicații, se recomandă *screening-ul pentru ITS* a unor categorii speciale la care riscul de infecție și/sau de complicații este mare: gravide, [24] adolescenți, MSM, transgenderi, lucrători sexuali, parteneri sexuali multipli, persoane instituționalizate/încarcerate etc. [10,12,13,25] Din păcate, în ultimul timp se observă o relaxare a activităților de screenig, chiar și în rândul grupurilor cu un risc mare de ITS. [26] *Managementul partenerilor sexuali* cuprinde un complex de activități (evaluare clinică, consiliere, teste de laborator, tratament) efectuate în scopul de a crește numărul persoanelor tratate penru a reduce transmiterea ITS în cadrul rețelelor sexuale. O parte importantă a acestei activităţi este reprezentată de *notificarea partenerilor* de către persoanele infectate şi de îndrumarea acestora către serviciile medicale corespunzătoare. În condițiile actuale, când grupurile populaționale (MSM, sex comercial, consumatori de droguri etc.) care au un comportament sexual riscant și în rândurile cărora ITS au o incidență crescută își recrutează partenerii sexuali prin intermediul rețelelor sociale, identificarea contacților sexuali poate fi dificilă. [27,28]

Bibliografie selectivă

1. Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, et al. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. PloS one. 2015;10(12):e0143304.
2. Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on syphilis: resurgence of an old problem. JAMA.2003;290:1510-4.
3. Spiteri G, Unemo M, Mårdh O et al. The resurgence of syphilis in high-income countries in the 2000s: a focus on Europe. Epidemiology and Infection 147, e143, 1–8. S0950268819000281
4. Cowan F, Bell G. STI Control and Prevention. In ABC of Sexually Transmitted Infections, 6th ed, Rogstad KE (ed), Blackwell Publishing Ltd, 2011:11-5.
5. European Centre for Diseases Prevention and Control. Developing a national strategy for the prevention and control of sexually transmitted infections. Stockholm: ECDC, 2019.
6. Low N, Broutet N, Adu-Sarkodie Y, Barton P, Hossain M, Hawkes S. Global control of sexually transmitted infections. Lancet. 2006 Dec 2;368(9551):2001-16. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69482-8. PMID: 17141708.
7. Parran T. Shadow on the land. New York: Reynal and Hitchcock, 1937.
8. CDC call to action: let's work together to stem the tide of rising syphilis in the United States. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, April 2017 (.cdc .gov/ std/ syphilis/ Syphilis CalltoActionApril2017.pdf).
9. Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The Modern Epidemic of Syphilis. N Engl J Med 2020; 382:845-54. DOI: 10.1056/NEJMra1901593.
10. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021; 70:1–187.
11. CDC. A guide to taking a sexual history. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC. treatment/sexualhistory.pdf
12. World Health Organization (WHO) guidelines for the Management of sexually transmitted infections. WHO/HIV_AIDS/2003.01. Geneva WHO, 2003.http://www. who.int/reproductive-health/publications/rhr_01_10_mngt_stis/index. htm.
13. Ghid de diagnostic și tratament al infecțiilor transmise sexual. Anexa 1 la Ordinul Ministerul Sănătății nr. 1342/2013.
14. Forrestel AK, Kovarik CL, Katz KA. Sexually acquired syphilis: Laboratory diagnosis, management, and prevention. J Am Acad Dermatol. 2020 Jan;82(1):17-28. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.074. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30986474.
15. Janier M, Unemo M, Dupin N et al. 2020 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Mar;35(3):574-588. doi: 10.1111/ jdv.16946. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33094521.
16. Lithgow KV, Hof R, Wetherell C et al. A defined syphilis vaccine candidate inhibits dissemination of Treponema pallidum subspecies pallidum. Nat Commun 2017; 8:14273.
17. Gottlieb SL, Low N, Newman LM, Bolan G, Kamb M, Broutet N. Toward global prevention of sexually transmitted infections (STIs): the need for STI vaccines. Vaccine.

2014 Mar 20;32(14):1527-35. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.07.087. Epub 2014 Feb 25. PMID: 24581979; PMCID: PMC6794147.
18. Holmes KK, Levine R, Weaver M. Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections. Bull World Health Organ 2004; 82:454–61.
19. Weiss HA, Thomas SL, Munabi SK, Hayes RJ. Male circumcision and risk of syphilis, chancroid, and genital herpes: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect 2006; 82:101–10.
20. Siegfried N, Muller M, Deeks J, et al. HIV and male circumcision-a systematic review with assessment of the quality of studies. Lancet Infect Dis 2005; 5: 165–73.
21. Traeger MW, Cornelisse VJ, Asselin J, et al. Association of HIV preexposure prophylaxis with incidence of sexually transmitted infections among individuals at high risk of HIV infection. JAMA 2019; 321: 1380-90.
22. Bolan RK, Beymer MR, Weiss RE, et al. Doxycycline prophylaxis to reduce incident syphilis among HIV-infected men who have sex with men who continue to engage in high-risk sex: a randomized, controlled pilot study. Sex Transm Dis 2015;42:98–103. PMID:25585069
23. Molina JM, Charreau I, Chidiac C, et al.; ANRS IPERGAY Study Group. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. Lancet Infect Dis 2018;18:308–17. PMID:29229440 S1473-3099(17)30725-9
24. US Preventive Services Task Force (USPSTF), Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for Syphilis Infection in Nonpregnant Adults and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2016;315:2321-7.
25. Rac MW, Revell PA, Eppes CS. Syphilis during pregnancy: a preventable threat to maternal-fetal health. Am J Obstet Gynecol. 2017;216:352-63.
26. de Voux A, Bernstein KT, Bradley H et al. Syphilis testing among sexually active men who have sex with men and who are receiving medical care for human immunodeficiency virus in the United States: Medical Monitoring Project, 2013-2014. Clin Infect Dis 2019; 68: 934-9.
27. Peterman TA, Furness BW. Public health interventions to control syphilis. Sex Health 2015; 12: 126-34.
28. Stamm LV. Syphilis: Re-emergence of an old foe. Microb Cell. 2016 Jun 27;3(9):363-370. doi: 10.15698/mic2016.09.523. PMID: 28357375; PMCID: PMC5354565.