Le Infezioni in Medicina, n. 1, 14-20, 2013

Articolo originale

Original article

Trend dell'infezione luetica tra i pazienti della Clinica delle Malattie Infettive di Perugia in un periodo di 6 anni

Trend of syphilis among patients at the Infectious Diseases Clinic of Perugia, Italy: a six-year observational retrospective study

Lisa Malincarne, Giorgia Angeli, Daniela Francisci, Franco Baldelli, Maria Bruna Pasticci

Infectious Diseases Division, Department of Experimental Medicine and Biochemical Sciences, University of Perugia, Italy

INTRODUZIONE

L'OMS stima ogni anno nel mondo 448 milioni di nuove infezioni sessualmente trasmesse (STD, *Sexually Transmitted Diseases*) curabili nella fascia di età 15-49 anni, di cui circa 12 milioni di infezioni luetiche per le quali è stato segnalato negli ultimi anni un nuovo incremento, pur con aspetti eterogenei per quanto riguarda la distribuzione e la tendenza [1, 2]. Negli Stati Uniti, dopo il calo dei casi di sifilide primaria e secondaria osservato nel corso degli anni '90, e dopo il minimo storico del 2000 con 31618 casi e un'incidenza pari a 11,2/100000 abitanti, dal 2001 al 2009 si è avuto un *trend* in progressiva crescita che ha riguardato principalmente gli stati meridionali, la fascia di età 25-29 anni ed i soggetti di sesso maschile che hanno attività sessuale con altri uomini (MSM), con 45.566 casi e una incidenza di 15,3/100.000 abitanti nel 2009 [3-5]. Nello stesso periodo in Europa è stato riportato un *trend* in decremento, da 8,2/100.000 abitanti nel 2000 a 4,5/100.000 abitanti nel 2009, ma un aumento relativo dei casi fra gli MSM [6]. La riduzione globale dell'incidenza di sifilide in Europa è stata in parte imputata alla diminuzione dei casi in stati come Estonia, Lettonia, Romania e Bulgaria che nella decade precedente avevano riportato una elevata incidenza [6]. Tuttavia, non è chiaro se tale riduzione sia secondaria a cambiamenti nei programmi di prevenzione nazionali, e quindi al calo reale della malattia luetica, o ad una minore efficienza degli strumenti diagnostici e di segnalazione. Infatti, in altri paesi, quali Repubblica Ceca, Danimarca, Germania, Irlanda, Spagna, Svezia e Regno Unito, è stato registrato un aumento globale delle diagnosi di sifilide con un incremento delle infezioni tra gli MSM [6]. Per quanto riguarda l'Italia, i dati epidemiologici indicano una progressiva riduzione dei casi notificati durante gli anni '90, da 552 nel 1993 a 321 nel 1999, seguita da un'inversione di tendenza nel nuovo secolo fino al 2005, con 1403 casi totali, e quindi una situazione di stazionarietà fino al 2009, con una predominanza di casi nel sesso maschile, in particolare nei soggetti MSM [7].

L'obiettivo primario dello studio è stato quello di descrivere le caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei pazienti con diagnosi di sifilide seguiti presso gli ambulatori della Clinica delle Malattie Infettive di Perugia (CMI) dell'Ospedale di Perugia, Italia, nel periodo 2005-2010, e di individuare eventuali variazioni delle stesse nel corso del tempo.

PAZIENTI E METODI

È stato condotto uno studio retrospettivo su pazienti seguiti in regime Ambulatoriale o di Day Service alla Clinica delle Malattie Infettive

*Corresponding author
Lisa Malincarne
E-mail: lisa.malincarne@unipg.it

dell'Ospedale di Perugia, Perugia, Italia, che nel periodo 2005-2010 avevano ricevuto una diagnosi di infezione luetica.
Per ciascun paziente sono stati raccolti dati relativi a sesso, età, nazionalità, abitudini sessuali, quadro clinico, test non-treponemici (RPR) e treponemici (TPPA, FTA-ABS) e sierologia per infezione da HIV [8, 9]. Per quanto riguarda la diagnosi di sifilide sono state codificate le seguenti condizioni: lue primaria, secondaria, terziaria, lue tardiva sintomatica, neurolue, lue latente precoce (infezione asintomatica, di durata ≤1 anno), lue latente tardiva (infezione asintomatica, di durata >1 anno) e lue latente di durata non determinata (infezione asintomatica, per la quale non è possibile definire la data di insorgenza dell'infezione) [10]. Tutti i pazienti disponevano di un test HIV. A tale merito, sono stati considerati i seguenti criteri diagnostici:

1) diagnosi contemporanea: diagnosi di sifilide posta in un intervallo di tempo ≤3 mesi dalla infezione da HIV e viceversa;
2) diagnosi predatata: positività precedentemente nota per HIV o per sifilide, in un intervallo di tempo >3 mesi.

Analisi statistica
L'associazione fra variabili qualitative è stata analizzata utilizzando le tavole di contingenza. L'analisi delle variabili quantitative è stata effettuata tramite test esatto di Fisher. La valutazione della differenza fra le medie è stata effettuata tramite t test. Una $p<0.05$ è stata considerata statisticamente significativa.
Tutte le attività sono state condotte in accordo con la Dichiarazione di Helsinki e con le indicazioni del comitato etico locale.

RISULTATI

Caratteristiche generali dei pazienti
Nel periodo oggetto dello studio sono stati identificati 138 pazienti con diagnosi di infezione luetica: 115 (83,3%) maschi e 23 (16,7%) femmine, di età media pari a 44 (range 22-71) e 39 anni (range 22-72) rispettivamente (Tabella 1). La fascia di età più colpita in entrambi i sessi è risultata quella compresa tra 31 e 40 anni con 46 (33%) casi, seguita dalle fasce 41-50 (40 casi, 29%), 51-60 (22 casi, 16%), >60 (16 casi, 12%) e 20-30 (14 casi, 10%). Analizzando la distribuzione delle diverse fasce di età rispetto al sesso, risulta che la fascia 20-30 anni era presente nel 26% (6/23) delle femmine contro il 7% (8/115) dei maschi, mentre per quello che riguarda le altre fasce di età, quelle 31-40, 41-50, 51-60 e >60 erano presenti rispettivamente nel 39% (9/23), 22% (5/23), 0% e 13% (3/23) delle femmine contro il 33% (37/115), 30% (35/115), 19% (22/115) e 11% (13/115) dei maschi. Dei 138 pazienti totali, 82 (59,4%) erano italiani e 56 (40,6%) stra-

Tabella 1 - Caratteristiche della popolazione esaminata.

Caratteristiche	*Totale pazienti, n=138*	*Italiani, n=82 (59,4%)*	*Stranieri, n=56 (40,6%)*	*p*
Sesso				
M	115 (83,3%)	75 (91,4%)	40 (71,5%)	[a]0.0025
F	23 (16,7%)	7 (8,6%)	16 (28,5%)	
Età				
Media anni (range)	44 (22-72)	47 (22-71)	38 (22-72)	[b]<0,0001
Maschi	44 (22-71)	47 (22-71)	39 (22-57)	[b]0.0003
Femmine	39 (22-72)	44 (34-69)	36 (22-72)	[b]0,0659
Co-infezione HIV-sifilide				
HIV-positività	97 (70%)	60 (73%)	37 (66%)	[a]0.47
Comportamento sessuale				
MSM	62 (45%)	36 (44%)	26 (46,5%)	[c]0.0059
MET	22 (16%)	16 (19,5%)	6 (11%)	
MND	31 (22,5%)	23 (28%)	8 (14%)	
F	23 (16,5%)	7 (8,5%)	16 (28,5%)	

MSM: soggetti di sesso maschile che hanno attività sessuale con altri uomini. MET: maschi eterosessuali. MND: maschi con abitudini sessuali non determinate. F: femmine eterosessuali. n.s: non significativo. [a]Test esatto di Fisher; [b]T-test; [c]Test χ^2.

Tabella 2 - Caratteristiche dei pazienti HIV co-infetti, n=97 [97/138 (70%)].

Caratteristiche	*N. pazienti*
Maschi	91 (94%)
Età media anni (range)	44 (22-71)
Italiani	60 (61,8%)
Comportamento sessuale	
MSM	58 (60%)
MET	20 (21%)
MND	13 (13%)
F	6 (6%)
Coinfezione HIV-sifilide	
Diagnosi contemporanea	33 (34%)
Diagnosi HIV predatata	61 (63%)
Diagnosi sifilide predatata	3 (3%)

MSM: soggetti di sesso maschile che hanno attività sessuale con altri uomini. MET: maschi eterosessuali. MND: maschi con abitudini sessuali non determinate. F: femmine eterosessuali. n.s: non significativo.

nieri. Fra gli italiani, 75 (91,4%) erano di sesso maschile contro i 40 (71,5%) degli stranieri (p=0.0025) (Tabella 1). L'età media degli italiani era di 47 anni, quella degli stranieri di 38 anni (p <0.0001) (Tabella 1). Fra i pazienti di sesso maschile, l'età media era pari a 47 e 39 anni rispettivamente negli italiani e negli stranieri (p=0.0003) mentre fra le femmine era di 44 e 36 anni (p=0.0659) (Tabella 1).
Dei 56 pazienti stranieri, 32 (57,1%) erano originari dell'America del Sud, 9 (16%) dell'Europa dell'Est, 8 (14,2%) dell'Africa, 2 (3,5%) della Cina, 2 (3,5%) della Grecia, 1 (1,7%) della Spagna, 1 (1,7%) della Germania ed 1 (1,7%) degli Stati Uniti. Esaminando il paese di origine in relazione al sesso, risulta che i soggetti di sesso maschile erano in prevalenza originari dell'America del Sud, soprattutto del Brasile e dell'Argentina (17 e 9 soggetti rispettivamente). Per quanto riguarda le 16 pazienti di sesso femminile di origine straniera, 7 provenivano dall'Europa orientale, 4 dall'Africa, 2 dal Brasile, 1 dalla Spagna, 1 dalla Cina e 1 da Cuba) e 8 erano in stato di gravidanza (Europa orientale 3, Africa 3, Cina 1 e Sud America 1). Una sola delle 7 pazienti italiane era in stato di gravidanza.
Le abitudini sessuali erano definite in 107 (77,5%) casi: MSM 62 (45%), maschi eterosessuali (MET) 22 (16%), femmine eterosessuali (F) 23 (16,5%). I restanti 31 (22,5%) casi erano rappresentati da maschi con abitudini sessuali non determinate (MND). Era inoltre presente una più alta percentuale di femmine eterosessuali tra gli stranieri mentre fra gli italiani era più elevata la percentuale di MND (p=0.0059) (Tabella 1).
Dei 138 pazienti totali con infezione luetica, 97 (70%) erano anche HIV co-infetti: il 62% (60/97) erano italiani e il 94% (91/97) erano soggetti di sesso maschile (Tabella 2). In 33 (34%) pazienti la diagnosi di infezione da HIV era stata contemporanea a quella di sifilide e nel 76% (25/33) dei casi si trattava di soggetti sottoposti a test per sifilide in seguito alla diagnosi di infezione da HIV. In 61 pazienti (63%) la diagno-

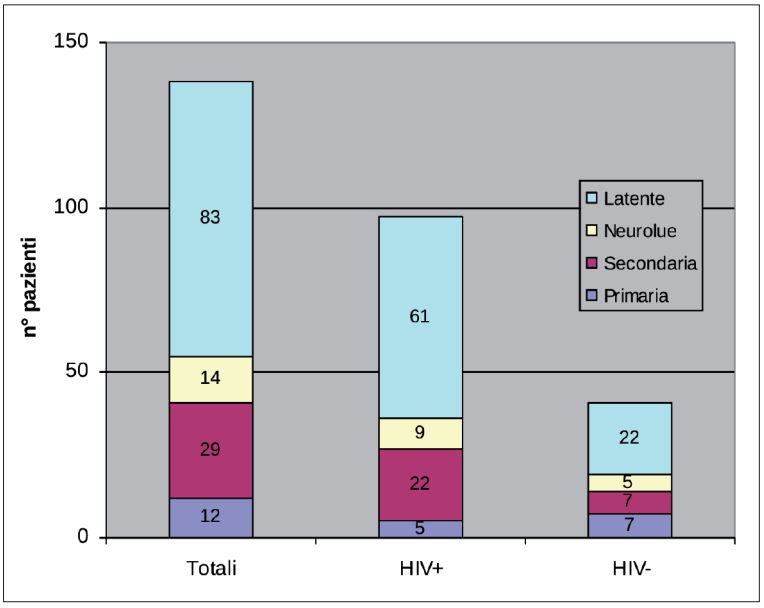

Figura 1 - Forme cliniche di sifilide in pazienti HIV positivi ed HIV negativi p=0.12 (Test χ^2).

si di infezione da HIV era predatata rispetto a quella di sifilide mentre nei restanti 3 (3%) la diagnosi di sifilide precedeva quella di infezione da HIV (Tabella 2). Per ciò che riguarda il comportamento a rischio, fra i soggetti HIV positivi, 58 (60%) erano MSM, 20 (21%) MET, 13 (13%) MND e 6 (6%) femmine eterosessuali (Tabella 2).

Forme cliniche

Nel periodo oggetto dello studio sono stati complessivamente diagnosticati 12 (9%) casi di lue primaria, 29 (21%) di lue secondaria, 14 (10%) di neurolue, 11 (8%) di lue latente precoce, 31 (22%) di lue latente tardiva, 41 (30%) di lue latente di durata non determinata (Figura 1). La distribuzione delle diverse forme cliniche

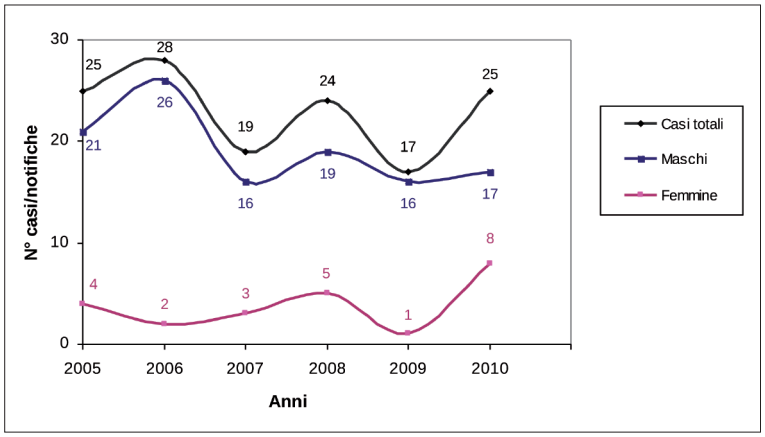

Figura 2 - Casi annuali di sifilide della Clinica di Malattie Infettive di Perugia nel periodo 2005-2010.

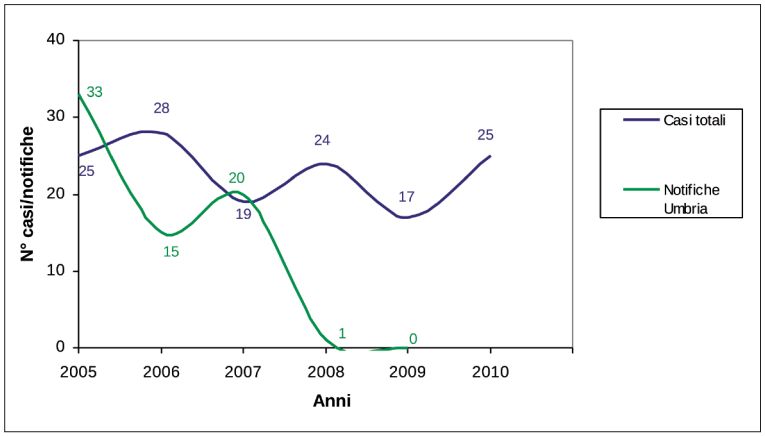

Figura 3 - Casi annuali di sifilide presso la Clinica delle Malattie Infettive di Perugia e notifiche nella Regione Umbria nel periodo 2005-2010, dati del Ministero della Salute [6].

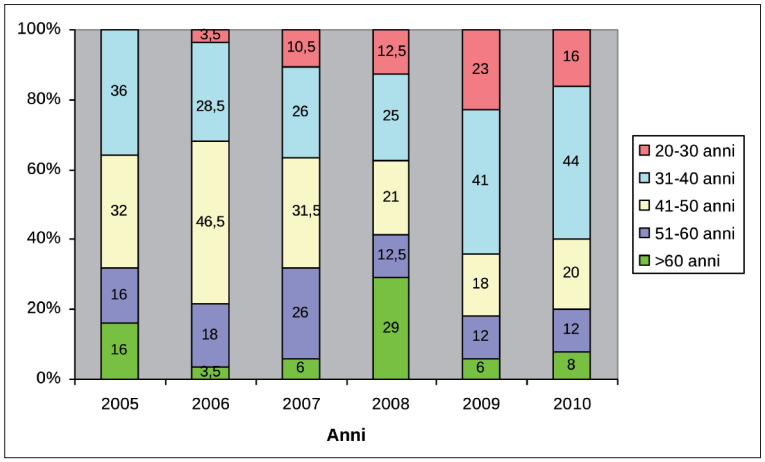

Figura 4 - Trend dei casi di lue nelle diverse fasce di età.

è stata, nei pazienti HIV positivi e HIV negativi, rispettivamente: sifilide primaria 5% (5/97) vs 17% (7/41), sifilide secondaria 23% (22/97) vs 17% (7/41), neurolue 9,5 % (9/97) vs 13% (5/41), sifilide latente 63% (61/97) vs 53% (22/41) (p= 0.12) (Figura 1). Considerando i 61 pazienti con infezione da HIV predatata, in 14 casi (23%) è stata posta diagnosi di sifilide secondaria, in 2 (3%) di sifilide primaria.

Trend

Nel periodo oggetto dello studio le diagnosi di sifilide sono risultate pari a 25 nel 2005, 28 nel 2006, 19 nel 2007, 24 nel 2008, 17 nel 2009 e 25 nel 2010, complessivamente stazionarie ma più numerose rispetto alle notifiche pervenute al Ministero della Salute relativamente alla Regione Umbria (Figure 2 e 3). Inoltre, si è evidenziato un progressivo aumento dei casi nelle

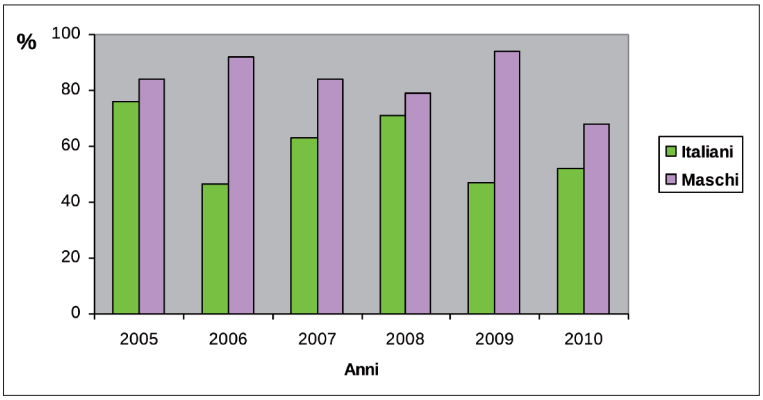

Figura 5 - Trend dei casi di lue in relazione alla nazionalità e al sesso.

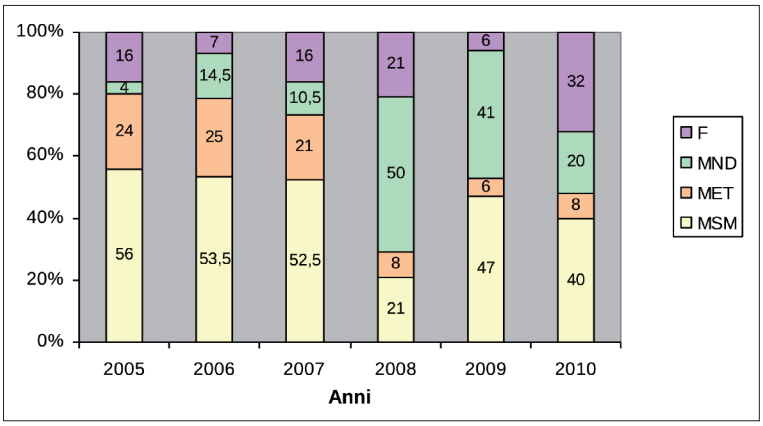

Figura 6 - Trend dei casi di lue in relazione al comportamento a rischio.

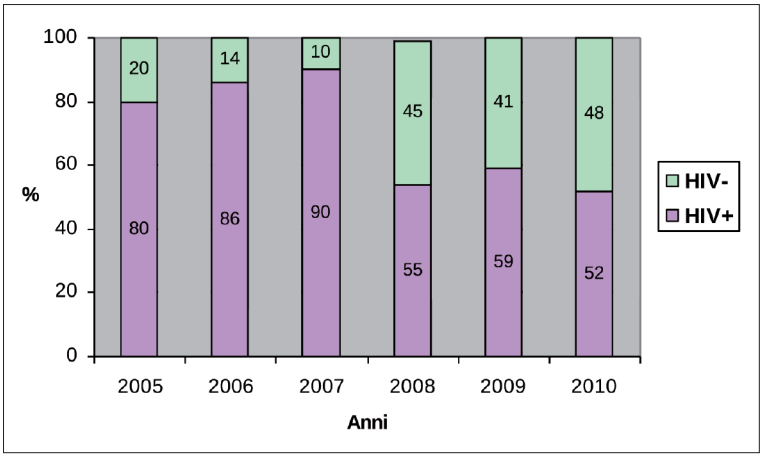

Figura 7 - Trend dei casi di co-infezione sifilide-HIV.

fasce di età più giovani (20-30 e 31-40), con l'eccezione del 2008 in cui il 29% (7/24) dei pazienti era compreso nella fascia >60 anni (Figura 4). Per quello che riguarda l'andamento dei casi in relazione al sesso e alla nazionalità, è risultato, pur con un *trend* oscillatorio, un lieve aumento delle infezioni nei soggetti di sesso femminile, dal 16% nel 2005 al 32% nel 2010, e un lieve calo in quelli italiani, dal 76% al 52% (Figura 5). Analizzando le abitudini sessuali, la componente più rappresentata è rimasta quella del gruppo MSM tuttavia con un incremento dei MND dal 4%, 14% e 10% rispettivamente nel 2005, 2006, e 2007 al 50%, 41% e 20% nel 2008, 2009 e 2010 (Figura 6). Tra il primo e il secondo triennio è stato osservato un calo dei casi di co-infezione sifilide-HIV con valori pari all'80%, 86% e 90% negli anni 2005, 2006 e 2007 e al 54%, 59%, 52% negli anni 2008, 2009 e 2010 (Figura 7).

DISCUSSIONE

In questo studio retrospettivo sono state esaminate le caratteristiche cliniche e l'andamento dei casi di sifilide diagnosticati presso gli ambulatori della Clinica delle Malattie Infettive di Perugia nel periodo 2005-2010. Anche se i dati non sono rappresentativi della globale incidenza dell'infezione sifilitica nella regione e nemmeno nella città poiché alcuni pazienti ricevono diagnosi e trattamento per sifilide presso altri centri dell'Ospedale quali la Clinica Dermatologica, dallo studio emerge che il numero dei casi totali di sifilide, pur con delle oscillazioni, è rimasto sostanzialmente stabile nei 6 anni di osservazione e al di sopra di quello riportato nel Registro Nazionale del Ministero della Salute Italiano relativamente agli anni oggetto dello studio nella Provincia di Perugia nella Regione Umbria. Infatti, confrontando i dati emerge un allarmante divario soprattutto nel triennio 2008-2010 nel quale, dal Registro Nazionale nella regione Umbria, risulta un'unica notifica nel 2008 e nessuna nel 2009 e 2010. Questa differenza si traduce di fatto nella incompleta conoscenza della diffusione e prevalenza della malattia non solo in Umbria ma anche in Italia, con le conseguenti oscillazioni ed eterogeneità osservate in letteratura, e sollecita una rivalutazione e una maggiore efficienza dei sistemi di notifica. Dall'analisi dei dati relativi ai pazienti della Clinica delle Malattie Infettive di Perugia, tuttavia, si confermano alcuni aspetti in accordo con l'epidemiologia globale della sifilide: la predominanza del sesso maschile, rappresentato principalmente da MSM e da MND, l'alto tasso di co-infezione HIV, la rilevante presenza della malattia nella popolazione straniera, e la correlazione fra origine non italiana e sesso femminile [11, 12]. Se infatti gli uomini con lue sono per lo più nati in Italia e HIV co-infetti, le donne risultano per la maggior parte straniere e prevalentemente provenienti da paesi dell'Europa dell'Est. Per quanto riguarda la popolazione straniera maschile, è da segnalare la consistente presenza di soggetti originari dell'America del Sud. Riguardo la co-infezione sifilide-HIV, che interessa il 70% dei soggetti, pur con un *trend* in riduzione nell'ultimo triennio, va sottolineato il fatto che per il 63% erano pazienti con infezione da HIV predatata rispetto a quella di sifilide e seguiti stabilmente presso la struttura per l'infezione da HIV. Globalmente, nei pazienti HIV co-infetti si è osservata una prevalenza di infezioni latenti; tuttavia, il 26% ha presentato forme secondarie e primarie. Il dato sottolinea il mantenimento di comportamenti a rischio anche in seguito alla diagnosi di infezione da HIV/AIDS, la necessità di eseguire uno *screening* per HIV in tutti i pazienti affetti da sifilide e viceversa, e rafforza l'obbligo di un *counselling* più efficiente. In particolare, per quanto riguarda la sifilide, quest'ultimo dovrebbe essere incentrato anche sul rischio di trasmissione attraverso la via parenterale inapparente rappresentata dai rapporti orali [13, 14]. Infatti, molti pazienti con sifilide riferiscono di praticare sesso protetto, ma non per i rapporti orali che, come è noto, comportano l'esposizione a secrezioni infette a rischio per l'acquisizione della sifilide.

In conclusione, i risultati dello studio sottolineano come continuino ad essere praticati comportamenti non "sicuri" sia nella popolazione generale che in quella HIV-positiva, da cui la necessità di strumenti di prevenzione più efficaci [15]. Il divario fra i casi osservati e le notifiche rappresenta un campanello di allarme che rende ragione di una incompleta conoscenza e sorveglianza della diffusione della malattia oltre che delle incongruenze epidemiologiche che si riscontrano in letteratura e impone a livello nazionale una rivalutazione ed una maggiore efficienza dei sistemi di notifica.

Keywords: syphilis, epidemiology, sexually transmitted diseases, HIV co-infection.

RIASSUNTO

Lo scopo dello studio è stato analizzare il *trend* dell'infezione luetica nelle Clinica delle Malattie Infettive di Perugia (CMI), Perugia, Italia, nell'arco di 6 anni (2005-2010). La casistica è risultata composta da 138 casi di sifilide: forme latenti 60%, secondarie 21%, neurolue 10%, primarie 9%. L'83% dei pazienti era costituito da maschi, il 59% da italiani, il 45% da maschi con attività sessuale con altri maschi (MSM). I maschi con abitudini sessuali non determinate costituivano il 28% dei soggetti italiani contro il 14% degli stranieri e le femmine eterosessuali il 28,5% ed l'8,5% rispettivamente (p=0.0059). Il 70% dei pazienti era HIV co-infetto: 94% maschi, 62% italiani, 63% soggetti con infezione da HIV predatata. Fra questi ultimi, il 26% presentava una diagnosi di sifilide primaria o secondaria. Nel periodo oggetto dello studio le notifiche di sifilide della Regione pervenute al Ministero della Salute sono risultate inferiori (69 notifiche) rispetto ai casi osservati nella CMI di Perugia. In conclusione, nei 6 anni di osservazione il *trend* dell'infezione luetica è rimasto stabile, tuttavia sono necessari interventi di prevenzione più efficaci sia nella popolazione generale che in quella HIV-positiva, ed una rivalutazione e potenziamento dei sistemi di notifica.

SUMMARY

In order to describe the trend of syphilis at the Infectious Diseases Clinic of Perugia University, Italy, over a six-year period (2005-2010), 138 patients were identified and monitored. Syphilis diagnosis was as follows: latent 60%, secondary 21%, neurosyphilis 10%, primary 9%. The study population comprised 83% males, 59% Italians and 45% men who have sex with men (MSMs). Heterosexual females represented 28.5% cases among immigrants and 8.5% cases among Italians, while men with unknown sexual contacts were 28% and 14% respectively (p=0.0059). HIV co-infection was detected in 70% of patients, with a predominance of males (94%) and Italians (62%). Among HIV-positive patients, 63% were pre-existing HIV-infected: of these, 26% had primary or secondary syphilis. During the study period, the number of regional syphilis notifications at the Italian Health Department was lower with respect to the observed cases at the Infectious Diseases Clinic of Perugia (69 versus 138). Globally, the trend of syphilis infection remained stable over the six-year period. However, efforts to improve prevention and screening programs are required for persons at risk of both syphilis and HIV infection, as well as measures to strengthen syphilis notification procedures.

BIBLIOGRAFIA

[1] Stoner B., Schmid G., Guraiib M., Adam T., Broutet N. Use of maternal syphilis seroprevalence data to estimate the global morbidity of congenital syphilis. Meeting of the International Society for Sexually Transmitted Diseases Research (ISSTDR). Amsterdam July 10-13 2005. Abstract 699.

[2] World Health Organization (WHO). Fact sheet N. 110 August 2011.

[3] Bjeki M., Markovi M., Sipeti S. Clinical manifestations of primary syphilis in homosexual men. *Braz. J. Infect. Dis.* 16, 4, 387-389, 2012.

[4] Sexually Transmitted Diseases Surveillance Report, 2009. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Nov 2010.

[5] Peterman T.A., Heffelfinger J.D., Swint E.B., Groseclose SL. The changing epidemiology of syphilis. *Sexually Transmitted Diseases* 32 (Suppl. 10), S4-10, 2005.

[6] European Centre for Disease Prevention and Control. Sexually transmitted infections in Europe, 1990-2009. ECDC, 2011.

[7] Ministero della Salute, www. salute.gov.it.

[8] Binnicker M.J. Which algorithm should be used to screen for syphilis? *Curr. Opin. Infect. Dis.* 25, 1, 79-85, 2012.

[9] Discordant results from reverse sequence syphilis screening - five laboratories, United States, 2006-2010. MMWR *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 11, 60, 5, 133-137, 2011.

[10] Carlson J.A., Dabiri G., Cribier B., Sell S. The immunopathobiology of syphilis: the manifestations and course of syphilis are determined by the level of delayed-type hypersensitivity. *Am. J. Dermatopathol*. 33, 5, 433-460, 2011.

[11] Smacchia C., Parolin A., Di Perri G., Vento S., Concia E. Syphilis in prostitutes from Eastern Europe. *Lancet.* 351, 9102, 572, 1998.

[12] Suligoi B., Giuliani M. and the Migration Medicine Study Group. *Epidemiol. Infect.* 118, 235-241, 1997.

[13] Kropp R.Y., Latham-Carmanico C., Steben M., Wong T., Duarte-Franco E. What's new in management of sexually transmitted infections? Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections, 2006 Edition. *Can. Fam. Physician.* 53, 10, 1739-1741, 2007.

[14] Roett M.A., Mayor M.T., Uduhiri K.A. Diagnosis and management of genital ulcers. *Am. Fam. Physician*. 1, 85, 3, 254-262, 2012.

[15] Chemtob D., Zenilman J., Gandacu D. What do we need to learn for policy decision-making on sexually transmitted infections prevention and treatment in Israel? *Int. J. STD AIDS*. 23, 9, 11-15, 2012.