

Le malattie sessualmente trasmesse classiche ed emergenti nei paesi industrializzati e nei paesi in via di sviluppo

Giampiero CAROSI, Alberto MATTEELLI, Anna BELTRAME e Cecilia PIZZOCOLO

Clinica delle Malattie Infettive e Tropicali, Università degli Studi, Brescia

Riassunto. - Nei paesi occidentali l'introduzione degli antibiotici negli anni '50 ha determinato una drastica riduzione dei casi di sifilide gonorrea e delle malattie sessualmente trasmesse (MST) tropicali, mentre queste sono ancora molto diffuse nella popolazione generale dei paesi in via di sviluppo. La World Health Organization stima in 333 milioni, il numero di casi di MST curabili ogni anno nel mondo, di cui il 90% nei paesi in via di sviluppo. Inoltre la diffusione di MST a eziologia virale, come herpes genitale, condilomi, epatiti di tipo B e infezione da HIV-1, pone oggi non poche difficoltà ai sistemi di controllo basati sulla terapia. Le MST sono inoltre causa di gravi complicanze a carico dell'apparato genitale e riproduttivo di ambo i sessi, la cui cura assorbe ingenti risorse economiche.

Parole chiave: malattie sessualmente trasmesse, HIV-1, epidemiologia, malattia infiammatoria pelvica, sequele.

Summary (*Classic and emerging sexually transmitted diseases in industrialised and non-industrialised countries*). - In industrialised countries, there has been a drastic decrease in the number of reported cases of syphilis, gonorrhoea, and tropical sexually transmitted diseases (STD) since the introduction of antibiotics in the 1950s, whereas among the general population of non-industrialised countries, the number of cases of these diseases has remained extremely high. The World Health Organization has estimated that, worldwide, 333 000 000 new cases of curable STD occur every year and that 90% of these cases come from non-industrialised countries. Moreover, viral STD, such as genital herpes, condyloma, hepatitis B infection, and HIV-1 infection, represent an even greater problem in that they are not curable. STD are also a cause of serious complications in the genital and reproductive tracts of both genders, and curing these complications requires substantial economic resources.

Key words: sexually transmitted diseases, HIV-1, epidemiology, pelvic inflammatory disease, sequelae.

Introduzione

Le malattie sessualmente trasmesse (MST) rappresentano un problema sanitario e sociale di primaria importanza a livello mondiale. Nei paesi industrializzati (PI) l'avvento degli antibiotici fece ritenere imminente, negli anni '50, una graduale scomparsa delle classiche malattie veneree (MV: sifilide, gonorrea, ulcera molle, linfogranuloma venereo e donovanosi). In effetti, l'incidenza di tali patologie si è notevolmente ridotta, almeno nella popolazione generale autoctona. Nei paesi in via di sviluppo (PVS) le MV mantengono elevati tassi di prevalenza e costituiscono tuttora una delle più frequenti cause di consultazione medica nella popolazione generale [1].

Le MV e le MST batteriche in generale, in effetti, mantengono possibilità di diffusione nelle fasce più povere della popolazione per il ridotto accesso al sistema sanitario e l'elevato costo di terapie antibiotiche efficaci e di breve durata: pertanto discreti tassi di incidenza sono nuovamente registrati anche fra le minoranze etniche e nelle frange di popolazione economicamente svantaggiate dei sobborghi delle grandi città dei PI [2]. Per converso, in tali contesti, sono progressivamente

emerse altre patologie infettive a precipua o occasionale trasmissione sessuale, che riconoscono agenti eziologici prevalentemente, ma non esclusivamente, virali [3].

In particolare *Chlamydia trachomatis* e batteri del genere *Mycoplasma/Ureaplasma* hanno presentato tassi di prevalenza crescenti dopo il loro riconoscimento avvenuto negli anni '70. Negli stessi anni è stata dimostrata l'importanza epidemiologica delle infezioni genitali da herpes virus (HSV) determinanti forme genitali ulcerative acute, croniche e recidivanti; a partire dagli anni '80 sono stati identificati una notevole varietà di tipi di papillomavirus (HPV) responsabili di un vasto spettro di manifestazioni cliniche, dai condilomi acuminati alle infezioni asintomatiche, pressoché impossibili da eradicare ma comunque potenzialmente in grado di sostenere un ruolo oncogeno. Infine, nuovi e più temibili agenti di MST sistemiche hanno rimpiazzato la sifilide: ci si riferisce al virus epatitico, in particolare il virus dell'epatite B (HBV) e, a partire dal 1980, l'HIV, responsabile dell'attuale pandemia di AIDS. Lo spettro degli agenti eziologici responsabili sia delle MV classiche che delle MST di "seconda generazione" è illustrato nella Tab. 1.

Tabella 1. - Agenti infettivi sessualmente trasmissibili

Batteri	Virus	Altri
<i>Trasmissione preminentemente sessuale</i>		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Virus dell'immunodeficienza umana 1 e 2 (HIV-1, HIV-2)	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Human T lymphotropic virus type I (HTLV-I)	<i>Phthirus pubis</i>
<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>	Herpes simplex virus 2 (HSV-2)	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Papillomavirus umani (HPV) Virus dell'epatite B (HBV) Cytomegalovirus (CMV) Virus del mollusco contagioso	
<i>Trasmissione sessuale non predominante</i>		
<i>Mycoplasma hominis</i>	Human T lymphotropic virus II (HTLV-II)	<i>Candida albicans</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i> e altri anaerobi vaginali	Virus dell'epatite C (HCV)	<i>Sarcoptes scabiei</i>
Streptococco gruppo B	Herpes simplex virus 1 (HSV, Human herpes virus tipo 8 (HHV-8)	
<i>Trasmissione preminentemente ano-genitale</i>		
<i>Shigella spp.</i>		<i>Entamoeba histolytica</i>
<i>Campylobacter spp.</i>		<i>Giardia lamblia</i>

L'importanza delle MST, sotto il profilo medico-sociale, è determinata sostanzialmente da tre fattori. Innanzitutto i tassi di prevalenza collocano le MST fra le più diffuse cause di morbidità nella popolazione in età fertile ed economicamente produttiva (15-49 anni). Inoltre, le MST determinano sequele e complicanze severe, particolarmente a carico del sistema genitale femminile. Infine, è ormai unanimemente riconosciuto il ruolo di queste patologie nell'incrementare il rischio di trasmissione per via sessuale dell'HIV, che a sua volta si configura come infezione trasmessa nell'80% dei casi attraverso contatti sessuali non protetti.

Prevalenza delle MST

Nel 1995 la World Health Organization (WHO) ha fornito stime di prevalenza ed incidenza delle MST, su scala mondiale, basandosi sia su dati di studi ed inchieste epidemiologiche pubblicati su riviste scientifiche che su dati relativi alle notifiche effettuate dai singoli paesi [4].

Per quanto concerne le infezioni virali, ad eccezione dei dati relativi alle infezioni da virus epatitici e di AIDS, non è possibile formulare stime attendibili dei tassi di prevalenza per le infezioni da HSV e da HPV. Limitandosi pertanto alle MST curabili ovvero batteriche suscettibili di eradicazione, si possono stimare, su scala mondiale, 250 milioni di casi prevalenti, mentre l'incidenza annuale di nuovi casi ammonterebbe a 333 milioni di casi. L'Europa occidentale e l'America Settentrionale contribuiscono per meno del 10% alla casistica globale, essendo la grande maggioranza concentrata nei PVS del sud-est asiatico, dell'Africa, e dell'America Latina. In merito alle singole patologie, la tricomoniassi è l'infezione più diffusa, con 170 milioni di casi incidenti, seguita dalle infezioni da clamidia con 89 milioni di casi, gonorrea con 69 milioni di casi, e sifilide con 12 milioni di casi.

Nei paesi dell'Europa occidentale l'incidenza della gonorrea presenta attualmente il minimo storico dopo uno spettacolare declino iniziato negli anni '70. In Svezia, il numero dei casi notificati di gonorrea è sceso da

40 000 nel 1970 a 500 nel 1992: una riduzione di 80 volte rispetto al dato iniziale [5]. In generale, l'incidenza di gonorrea varia nei paesi europei fra 5 e 40/100 000, mentre negli Stati Uniti si attesta sui 250/100 000 [2]. La clamidia resta di gran lunga l'agente di MST batterica più diffusa in Europa occidentale e Stati Uniti: contrariamente alla gonorrea, l'incidenza di questa malattia è quasi ovunque in aumento, verosimilmente in relazione all'incremento del numero dei test diagnostici eseguiti. Tuttavia, la divaricazione dei trend epidemiologici di gonorrea e clamidia può essere anche attribuita alla scarsità dei sintomi provocati dalle infezioni genitali da clamidia, per la quale una consistente riduzione della prevalenza potrà essere ottenuta soltanto con l'impiego sistematico di misure di *contact-tracing* e di ricerca attiva dei casi. Le condilomatosi e l'infezione erpetica genitale figurano ormai fra le cause più frequenti di consultazione presso i centri MTS in Europa e Stati Uniti. In Gran Bretagna l'incidenza di herpes simplex è raddoppiata da valori di 0,019% (/popolazione totale) nel 1978 a 0,037% nel 1987 mentre nell'Irlanda del Nord l'incremento è stato, nello stesso periodo, di 7 volte da 0,001 a 0,007 [6]. Per quanto concerne le papillomatosi genitali l'incremento di incidenza nei due paesi durante il decennio è stato pari a tre volte, raggiungendo valori di 0,163% in Gran Bretagna e 0,065 nell'Irlanda del Nord [6].

Le MST determinano importanti perdite economiche connesse ai costi diretti ed indiretti della malattia acuta e delle sequele. La World Bank ha inserito le MST al secondo posto per importanza fra le cause di morbidità da agenti curabili nelle donne in età fertile [7]. Quattro fra le MST curabili, gonorrea, clamidiosi, sifilide e ulcera molle, si collocano, secondo le stesse fonti, entro le prime 25 cause di perdita di giorni di salute nella popolazione generale dell'Africa sub-Sahariana.

Complicanze e sequele delle MST

Il riconoscimento della frequenza e dell'importanza delle complicanze e sequele imputabili alle MST rappresenta il passaggio obbligato per la presa di coscienza della reale gravità prognostica di queste patologie [8]. L'infezione della cervice uterina da *N. gonorrhoeae* e/o *C. trachomatis*, che nel 70% circa dei casi decorre in maniera asintomatica, può precedere l'estensione del processo infiammatorio agli annessi e alla cavità peritoneale, determinando il quadro della malattia infiammatoria pelvica (PID).

In alcune regioni dell'Africa sub-Sahariana l'incidenza di PID raggiunge valori pari a 360 casi su 100 000. In Papua Nuova Guinea circa il 15% dei ricoveri in ginecologia ed il 40% delle visite ambulatoriali sono

imputabili alla PID. E' riconosciuto che, in quel contesto, la maggioranza dei casi sono imputabili ad infezioni causate da patogeni sessualmente trasmessi e quindi potenzialmente prevenibili. La PID a sua volta si associa ad elevato rischio di infertilità tubarica conseguente ad occlusione cicatriziale per infiammazione cronica, e di gravidanza ectopica. L'infertilità secondaria all'occlusione tubarica può probabilmente giustificare fino al 60-85% del totale dei casi di infertilità in Africa. Si calcola poi che il rischio di gravidanza ectopica, che in alcuni paesi africani rappresenta la terza causa di mortalità materna, aumenti di 7-10 volte dopo un episodio di PID. Per quanto concerne i paesi occidentali, anche negli Stati Uniti la PID rimane una frequente causa di consultazione ginecologica ed i tassi di incidenza hanno raggiunto nel 1995 il picco di 182/100 000, con un trend all'incremento costante dopo il 1987, verosimilmente imputabile all'introduzione dell'obbligo di notifica in numerosi stati e all'introduzione di pratiche di screening nella popolazione femminile asintomatica [9]. I costi della gestione delle sequele della sola infezione da clamidia si calcola che superino, in quel paese, i 2 miliardi di dollari all'anno [10].

Le infezioni da agenti MST durante la gravidanza espongono la donna ed il nascituro a complicazioni gravi e potenzialmente fatali [11]. La sieroprevalenza della sifilide in donne gravide presenta ancora valori estremamente elevati in numerosi paesi del sud del mondo. In America Meridionale e Centrale i tassi variano da 1,3% (Honduras) al 6,3% (Paraguay). Nel continente asiatico è calcolato un picco pari al 14,2% alle isole Fiji, ma nei restanti paesi i tassi risultano in genere inferiori al 2%. Nella maggioranza dei paesi dell'Africa sub-Sahariana, infine, la prevalenza di sifilide si attesta attorno al 10%. La sifilide non correttamente trattata in gravidanza viene trasmessa al feto, per via transplacentare, nel 60% dei casi con conseguenze devastanti per il prodotto del concepimento: aborto, morte intrauterina o perinatale nel 50% degli infetti, ed inoltre basso peso o infezione poliviscerica alla nascita. In Zambia si stima che la sifilide congenita sia responsabile del 20-30% della mortalità perinatale, mentre la sifilide congenita affligge 700/100 000 nati vivi in Bangkok, 850/100 000 in Lusaka e ben 3200/100 000 in Addis Abeba. La gonorrea e la clamidiosi in gravidanza sono a loro volta responsabili di gravi complicazioni. *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* sono responsabili nella madre di circa un terzo dei casi di endometrite *postpartum* nei PVS, mentre nel neonato, acquisiti durante il passaggio attraverso il canale del parto, determinano un quadro di oftalmite, particolarmente grave quello conseguente all'infezione gonococcica, eventualmente associata a pneumopatia fino al 20% dei casi infetti nel corso di clamidia.

Fra le sequele di MST figurano anche diverse patologie neoplastiche. I carcinomi genitali, in special modo della cervice uterina, sono principalmente associati ad infezioni virali da HPV e l'epatite cronica e le sue sequele, fino alla cirrosi epatica e al carcinoma epatico possono conseguire nel 2% dei casi circa all'infezione da HBV contratta sessualmente. In questo ambito possono anche comprendersi le neoplasie associate all'infezione da HIV, in particolare i linfomi ed il Sarcoma di Kaposi rispettivamente correlati a coinfezioni con herpes virus (HHV8 e EBV).

Ruolo facilitante sulla trasmissione dell'HIV

E' stato calcolato che il rischio di trasmissione di HIV per singolo contatto eterosessuale è compreso fra 0,0003 e 0,05 [12]. La concomitante presenza di una MST sposta l'effettiva probabilità di infezione verso i limiti superiori di tale range comportando un significativo incremento del rischio sia per la trasmissione che per l'acquisizione di HIV. Dal punto di vista patogenetico il fenomeno è riconducibile alle lesioni (attraverso la formazione di macro e microulcerazioni) della normale barriera epiteliale delle mucose genitali ed all'accumulo in sede di infiammazione di pools di cellule bersaglio per l'HIV (linfociti e macrofagi) [13]. E' recente l'osservazione che la carica virale HIV è significativamente aumentata nel liquido seminale di soggetti con uretrite acuta, e che il trattamento efficace dell'uretrite determina una significativa riduzione della carica virale HIV [14]. Studi condotti già nella seconda metà degli anni '80 in coorti di soggetti omosessuali maschi negli Stati Uniti [15] e prostitute in Kenya hanno dimostrato che le malattie ulcerative genitali rappresentano un cofattore aggravante il rischio di trasmissione omo e eterosessuale dell'HIV. L'entità dell'incremento è stata stimata pari a 2 volte per l'infezione da HSV, fino a 5 volte per l'ulcera molle, e fino a 9 volte nel caso della sifilide. Il riconoscimento del ruolo esercitato da MST responsabili di sindromi essudative nella facilitazione della trasmissione dell'HIV è invece più recente, inizialmente dimostrato agli inizi degli anni '90 in una coorte di prostitute nello Zaire [16]. La presenza di concomitante gonorrea, o clamidiosi, o tricomoniassi si stima incrementi il rischio di trasmissione dell'HIV da 3 a 5 volte. Questa osservazione è di particolare rilevanza in considerazione dell'enorme diffusione di queste patologie su scala mondiale, il che giustifica il rischio relativo attribuibile alle MST essudative più elevato rispetto alle forme ulcerative stesse. Alla luce di queste considerazioni, oltremodo interessanti e preoccupanti appaiono i recenti resoconti di un incrementato rischio ($RR = 1,52$, $IC\ 1,22-1,90$) di infezione da HIV per donne affette da vaginosi batterica [17], una patologia che interessa fino al 50% delle donne in Africa e che è comunque estremamente frequente a tutte le latitudini.

Conclusioni

In conclusione, pochi settori della medicina hanno sperimentato negli ultimi 40 anni profondi mutamenti quali quelli avvenuti nell'ambito delle MST. La riduzione di incidenza delle MV classiche è stata ampiamente controbalanciata dall'emergenza di MST di "seconda generazione" che risultano complessivamente più difficili ed economicamente impegnative da diagnosticare, curare, e controllare. La presa di coscienza dell'effettiva gravità prognostica di queste infezioni e dell'impatto sulla salute in particolare della donna e del prodotto del concepimento, posiziona queste patologie in prima linea fra le priorità della sanità pubblica e richiede il più ampio supporto all'istituzione e mantenimento di efficaci programmi di prevenzione e controllo. E' infine evidente che il controllo delle MST richiede interventi a numerosi livelli, diretti verso differenti gruppi di popolazione e utilizzando strategie mirate che includano sia un'approccio medico (diagnosi precoce e terapia efficace) che di promozione di comportamenti a basso rischio (informazione, educazione e counselling). Questo concetto scaturisce dalla comprensione di come, nella maggioranza delle popolazioni, solo una modesta frazione dei casi di MST sono curati efficacemente. Il controllo delle MST deve fondarsi in primo luogo sul miglioramento delle attività di prevenzione di nuove infezioni nella popolazione a rischio; sull'affinamento delle capacità diagnostiche nella popolazione infetta, in larga misura asintomatica; sull'incentivazione della richiesta e dell'accessibilità alle cure da parte dei soggetti infetti sintomatici; e sul miglioramento dell'efficacia del trattamento delle MST nei soggetti sintomatici presso i centri di salute pubblica [18]. La sottostima epidemiologica, la scarsa percezione dell'importanza, il mancato riconoscimento del fenomeno MST fra le priorità sanitarie comporta una carente allocazione di fondi per la ricerca sia in campo medico sia sociale, venendo così ad instaurare un vero "circolo vizioso" delle cui drammatiche conseguenze la pandemia di HIV è l'ultima testimonianza [11].

Lavoro presentato su invito.

Accettato il 23 agosto 2000.

BIBLIOGRAFIA

1. MABEY, D. 1996. Sexually transmitted diseases in developing countries. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **90**: 97-99.
2. PIOT, P. & ISLAM, M.Q. 1994. Sexually transmitted diseases in the 1990s. Global epidemiology and challenge for control. *Sex. Transm. Dis.* **21** (Suppl. 1): S7-S13.
3. DE SCHRYVER, A. & MEHEUS, A. 1990. Epidemiology of sexually transmitted disease: the global picture. *Bull. WHO* **68**: 639-654.

4. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 1995. *Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted diseases: overview and estimates*. WHO, Geneva. (WHO/GPA/STD/95.1 Rev. 1). p. 1-26.
5. CRONBERG, S. 1993. The rise and fall of sexually transmitted diseases in Sweden. *Genitour. Med.* **69**: 184-186.
6. WARD, K.A. 1992. Regional trends in viral STDs. *Int. J. STD & AIDS* **3**: 371-372.
7. OVER, M. & PIOT, P. 1991. Health sector priorities review: HIV infection and sexually transmitted diseases. In: *Disease control priorities in developing countries*. D. Jamison & E.H. Mosley (Eds). Oxford University Press, New York.
8. COULAUD, J.P. 1991. Epidemiologie et prevention de la transmission neonatale des gonocoques et de Chlamydia. *Bull. Pathologie Exotiques et des ses Filiales* **84**: 597-602.
9. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 1997. *Chlamydia trachomatis* genital infection - United States, 1995. *MMWR* **46**: 193-199.
10. INSTITUTE OF MEDICINE. 1996. *The hidden epidemic: confronting sexually transmitted diseases*. National Academy Press, Washington, DC.
11. WASSERHEIT, J.N. 1989. The significance and scope of reproductive tract infections among third world women. *Int. J. Gynecol. Obstetrics Suppl.* **3**: 145-168.
12. ROYCE, R.A., SENA, A., CATES, W. & COHEN, M.S. 1997. Sexual transmission of HIV. *N. Engl. J. Med.* **336**: 1072-1079.
13. PLUMME, R. F., SIMONSEN, J.N., CAMERON, D., NDINYA-ACHOLA, J.O., KREISS, J., GAKINYA, M.N., WAIYAKI, P., CHEANG, M., PIOT, P., RONALD, A.R. & NGUGI, E.N. 1991. Co-factors in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J. Infect. Dis.* **163**: 233-239.
14. COHEN, M.S., HOFFMAN, I.F., ROYCE, R.A. *et al.* 1997. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. *Lancet* **349**: 1868-1873.
15. CAMERON, D.W., SIMONSEN, J.N., D'COSTA, L.J., RONALD, A.R., MAITHA, G.M., GAKINYA, M.N., CHEANG, M., NDINYA-ACHOLA, J.O., PIOT, P., BRUNHAM, R.C. & PLUMMER, F.A. 1989. Female to male transmission of human immunodeficiency virus type 1: risk factors for seroconversion in men. *Lancet* **ii**: 403-407.
16. LAGA, M., MANOKA, A., KIVUVU, M., MALELE, B., TULIZA, M., NZILA, N., GOEMAN, J., BEHETS, F., BATTER, V., ALARY, M., HEYWARD, W.L., RYDER, R.W. & PIOT, P. 1993. Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. *AIDS* **7**: 95-102.
17. SEWANKAMBO, N., GRAY, R.H., WAWER, M.J. *et al.* 1997. HIV-1 infection associated with abnormal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis. *Lancet* **350**: 546-550.
18. ADLER, M., FOSTER, S., RICHENS, J. & SLAVIN, H. 1996. *Sexual health and care: sexually transmitted infections. Guidelines for prevention and treatment*. Overseas Development Administration. Department for International Development, London. (Health and Occupation Occasional Paper).