

Sifilide congenita in una bambina di due mesi

Daniele Serranti¹, Danilo Buonsenso¹, Piero Valentini¹

Abstract

This report describes a rare case of congenital syphilis in a two-month-old Romanian infant. Diagnosis was possible when the baby showed decrease in the left upper limb movements and a papular rash. Her father had been infected and transmitted the infection to the mother, who had two non-treponemal serological tests during pregnancy, both with negative results. Congenital syphilis was confirmed by serological tests and the newborn was successfully treated. A global overview on diagnosis and treatment of children with suspected congenital syphilis is presented.

Keywords: congenital syphilis, syphilis management, syphilis treatment, sexually transmitted disease

Congenital syphilis in a two-month-old infant
CMI 2011; 5(2): 45-54

¹ Istituto di Clinica
Pediatria, Università
Cattolica del Sacro Cuore

INTRODUZIONE

La sifilide congenita è una malattia la cui incidenza si era progressivamente ridotta fino agli anni '90, anche in relazione alle campagne di sensibilizzazione che hanno fatto seguito alla scoperta del virus HIV. Alcuni studi hanno dimostrato che nell'ultimo decennio questa patologia sta riemergendo, a causa di vari fattori, fra cui una diminuzione di attenzione riguardo ai rapporti sessuali non protetti, una minore capacità di identificazione da parte del personale medico e un aumento dei flussi migratori da Paesi ad alta incidenza.

Questa forma morbosa, se non riconosciuta tempestivamente, causa delle sequele a lungo termine estremamente invalidanti, quindi la precocità di diagnosi e trattamento sono essenziali ai fini prognostici. Considerando la tendenza a riemergere di questa malattia e le difficoltà diagnostiche che pone, è importante riportare i fondamentali per la sua identificazione e gestione.

CASO CLINICO

La storia clinica di questa piccola paziente, una bambina di 2 mesi, nata da genitori rumeni, residenti in Italia da circa 7 anni, inizia 10 giorni prima del ricovero presso il nostro reparto con la comparsa di un unico sintomo, il dolore alla mobilizzazione sia attiva che passiva associato a impotenza funzionale dell'arto superiore sinistro. Dopo circa 7 giorni dall'esordio i genitori accompagnano la bambina in Pronto Soccorso, dove viene valutata per la prima volta. Le sue condizioni generali sono buone, è apiretica, si alimenta

Perché descriviamo questo caso

Per porre l'attenzione su una malattia che, dopo alcuni anni di declino, sta riemergendo. La sua diagnosi tempestiva è fondamentale per evitare conseguenze invalidanti per il paziente

Corresponding author
Dott. Piero Valentini
pvalentini@rm.unicatt.it

Risultati		Valori normali
Emocromo		
Globuli rossi	3,24 x 10 ⁶ /mm ³	4,20-5,40 x 10 ⁶ /mm ³
Emoglobina	10,4 g/dl	12,0-16,0 g/dl
Ematocrito	29,3%	37,0-47,0%
Piastrine	57,4 x 10 ³ /mm ³	130-400 x 10 ³ /mm ³
Globuli bianchi	11,4 x 10 ³ /mm ³	4,00-10,00 x 10 ³ /mm ³
Formula leucocitaria		
Neutrofil	2,42 x 10 ³ /mm ³ (21,2%)	2,0-7,5 x 10 ³ /mm ³ (55,0-70,0%)
Linfociti	7,53 x 10 ³ /mm ³ (66,0%)	1,5-3,5 x 10 ³ /mm ³ (20,0-35,0%)
Monociti	1,26 x 10 ³ /mm ³ (11,1%)	0,2-0,6 x 10 ³ /mm ³ (2,0-8,0%)
Eosinofili	0,08 x 10 ³ /mm ³ (0,7%)	0,05-0,4 x 10 ³ /mm ³ (1,0-4,0%)
Basofili	0,11 x 10 ³ /mm ³ (1,0%)	0,0-0,1 x 10 ³ /mm ³ (0,1-1,0%)
Esami ematochimici		
Azotemia	5 mg/dl	15-50 mg/dl
Creatinina	0,4 mg/dl	0,6-1,3 mg/dl
AST	76 U/l	2-50 U/l
ALT	41 U/l	2-50 U/l
Gamma-GT	83 U/l	3-50 U/l

Tabella I

Principali esami di laboratorio eseguiti prima dell'inizio della terapia

ALT = alanina aminotrasferasi;
AST = aspartato aminotrasferasi;
gamma-GT = gamma-glutamyl-transpeptidasi

Tabella II

Esiti degli esami sierologici per sifilide eseguiti prima e dopo l'inizio della terapia antibiotica; i test non treponemici correlano con l'attività della malattia e con la risposta alla terapia; la riduzione dei valori quantitativi del titolo VDRL dopo la somministrazione di penicillina permette di attestarne l'efficacia contro *Treponema*

FTA-ABS = Fluorescent Treponemal Antibody - Absorption test;
TPHA = *Treponema pallidum* Hemagglutination Assays;
VDRL = Venereal Disease Research Laboratory

adeguatamente e non presenta alcun rilievo patologico all'esame obiettivo ad eccezione dell'impossibilità di muovere l'arto, che appare inerte, con il gomito esteso e in posizione addotta, lungo il tronco. Il riflesso di Moro è asimmetrico e la capacità di muovere la mano è conservata. La madre non riferisce pregressi traumi e non sono presenti ecchimosi, né segni di alcun tipo a livello della cute del distretto interessato.

Viene ipotizzata una possibile eziologia traumatica: una radiografia dell'arto superiore di sinistra mette in evidenza un'irregolarità del terzo medio della clavicola, classificata come infrazione. L'arto della bambina viene immobilizzato con una fasciatura in adduzione del braccio e flessione a 90° del gomito, anch'esso addotto.

Fin qui il caso si presenta come una problematica di pertinenza prettamente ortopedica anche se la natura della lesione os-

sea rimane oscura a causa dell'assenza di un evento traumatico a cui risalire.

A tre giorni dalla prima valutazione della bambina compare febbre elevata (39° C rettali): la bambina viene condotta nuovamente in Pronto Soccorso dove, oltre all'impotenza funzionale del braccio sinistro, l'esame obiettivo permette di evidenziare a livello cutaneo la presenza di lesioni papulari di circa 1-2 cm di diametro, disseminate e presenti anche a livello palmo-plantare, di colorito roseo, non raggruppate e in differenti stadi evolutivi (alcune in fase di desquamazione). A livello addominale vengono inoltre rilevati epatomegalia marcata (margine inferiore epatico all'ombelicale trasversa) e splenomegalia.

La comparsa del rash induce la raccolta di un'approfondita anamnesi, dalla quale emerge che il padre, circa 7 mesi prima della nascita della bambina, aveva presentato la comparsa di una lesione rotondeggiante a livello del solco balano-prepuziale, risultata essere di origine luetica a seguito degli esami sierologici specifici eseguiti (*Veneral Disease Research Laboratory* - VDRL positivo, *Treponema pallidum* Hemagglutination Test - TPHA positivo, IgG e IgM specifiche positive). A seguito di ciò anche la madre era stata sottoposta alla ricerca di anticorpi anti-*Treponema* mediante immunofluorescenza al 7° mese di gravidanza, con esito negativo; negativo era risultato anche il VDRL eseguito al momento del parto, nonostante, nel frattempo, fossero comparse lesioni cutanee da riferire a sifilodermi.

Sulla base dei suddetti dati anamnestici, la bambina viene sottoposta all'esecuzione di un test emocromocitometrico con formula leucocitaria, alla misurazione degli indici di flogosi (proteina C reattiva) e dei valori ematochimici e infine alla valutazione del profilo sierologico per sifilide. L'emocromo dimostra la presenza di una marcata piastrino-

Indagine	Esito	
	Pre-terapia	Post-terapia
VDRL su sangue	1/64	1/8
TPHA su sangue	1/5.120	1/5.120
FTA-ABS su sangue	+++ (fortemente positivo)	+++ (fortemente positivo)
IgM specifiche su sangue	Positive	-
TPHA su liquor	Negativo	-
FTA-ABS su liquor	Negativo	-
IgM specifiche su liquor	Negative	-

nopenia (piastrine = 57.400/mm³), mentre la proteina C reattiva risulta essere lievemente aumentata (3,60 con un range di normalità compreso tra 0,00 e 1,00). Dal punto di vista dei parametri ematochimici si evidenzia un lieve aumento sia dell'aspartato aminotrasferasi (AST) sia della gamma-glutamiltanspeptidasi (gamma-GT). I risultati degli esami sono indicati in Tabella I.

Il test non treponemico VDRL dà esito positivo, come peraltro i test treponemici TPHA, FTA-ABS (*Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption*) ed ELISA (*Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*). Viene anche eseguita una radiografia dell'arto superiore sinistro, che dimostra epifisiolisi dell'omero distale.

Confermato il sospetto di sifilide congenita, la piccola viene sottoposta a rachicentesi per valutare anche l'eventuale coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC). Poiché i risultati (Tabella II) permettono di escludere tale coinvolgimento, si decide di instaurare una terapia antibiotica specifica a base di penicillina G acquosa cristallina al dosaggio di 150.000 U/kg/die per via endovenosa suddivisa in 3 dosi giornaliere.

Inoltre viene eseguito anche un esame radiografico completo dello scheletro al fine di identificare la presenza di altri focolai di osteocondrite o periostite, oltre all'area di epifisiolisi dell'omero distale di sinistra, che esclude la presenza di altre lesioni.

Ai successivi controlli sierologici si osserva una riduzione progressiva dei valori quantitativi dei test non treponemici, indicativa dell'efficacia della terapia.

Domande da porsi di fronte a questo caso

- Quali sono le cause di un rash con queste caratteristiche in un lattante?
- È un'eventualità così rara trovarsi di fronte a un caso di sifilide congenita?
- Come si dirime il sospetto di un'infezione congenita da *Treponema pallidum*?
- Come vanno interpretate le sierologie di una donna in gravidanza e del suo neonato in relazione al sospetto di lui?
- La madre è stata correttamente valutata?
- Che cosa si sarebbe dovuto fare?
- Qual è il giusto regime terapeutico per un paziente pediatrico con sifilide congenita?

DISCUSSIONE

Valutazione della madre con sospetta sifilide in gravidanza

Tutte le donne dovrebbero effettuare un test di screening all'inizio della gravidanza al fine di identificare la presenza di un'infezione attiva che potrebbe essere trasmessa al feto.

Lo screening iniziale si effettua tramite test non treponemici (VDRL o RPR - *Rapid Plasma Reagin*), che andrebbero ripetuti alla fine della gravidanza, immediatamente prima del parto, per escludere un'acquisizione tardiva dell'infezione [1]. Questi test correlano con l'attività della malattia e con la risposta alla terapia, quindi sono anche un importante parametro da valutare prima e dopo la somministrazione di penicillina [2]. In alcuni Paesi i test non treponemici sono stati sostituiti dal dosaggio immunoenzimatico delle IgG e IgM specifiche per *Treponema pallidum*.

Nel caso da noi riportato il test di screening materno è risultato negativo in due occasioni, al 7° mese di gravidanza e subito prima del parto, e probabilmente si è trattato di un risultato falsamente negativo.

Infatti, un test non treponemico negativo permette generalmente di escludere il contatto del batterio con l'ospite, anche se, quando il test viene effettuato su campioni con elevate concentrazioni di *Treponema* o di anticorpi anti-*Treponema*, si può avere una reazione falsamente negativa, definita "effetto prozona". Risultati falsi negativi si hanno in una bassa percentuale dei casi, ma si possono osservare anche in caso di sifilide primaria recentemente acquisita, nella sifilide latente e nella sifilide congenita in fase tardiva [3].

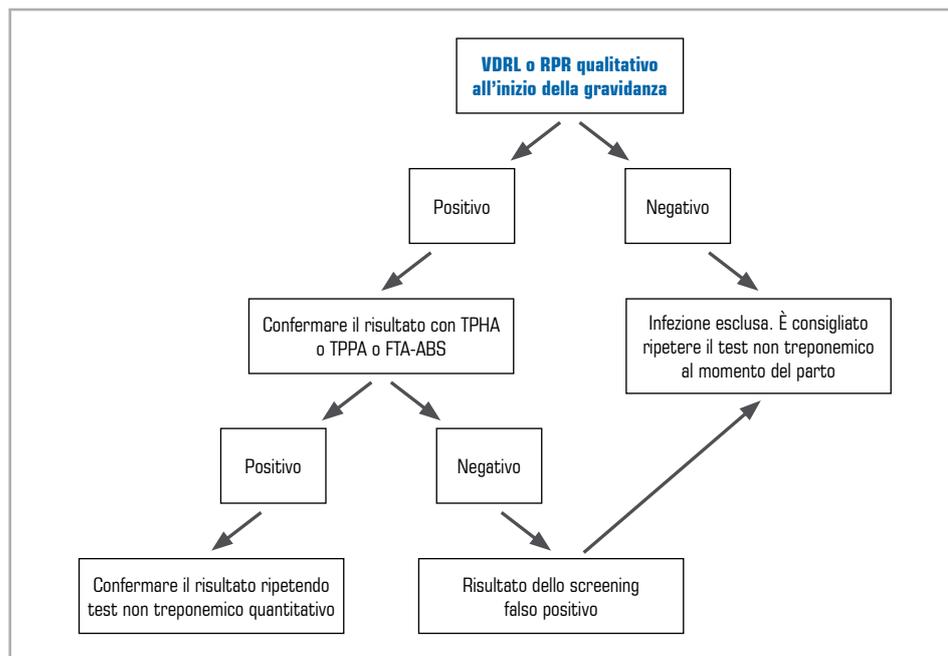
Reazioni falsamente positive, invece, si possono verificare nelle donne in gravidanza e in caso di infezioni virali, linfoma, tubercolosi, malaria, endocardite, malattie del sistema connettivo o errori di laboratorio [2].

Così, la positività del VDRL o del RPR test deve essere confermata da successivi test treponemici. Questi test si positivizzano subito dopo l'infezione e rimangono generalmente positivi per tutta la vita, anche a seguito di una terapia efficace. Se, quindi, il TPHA o gli altri test treponemici risultano persistentemente negativi, si può considerare il risultato del test non treponemico falsamente positivo, altrimenti il reperto è compatibile con un'infezione sifilitica (Figura 1).

Figura 1

Interpretazione dei test sierologici materni

FTA-ABS = *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption test*;
 RPR = *Rapid Plasma Reagin test*;
 TPHA = *Treponema pallidum Hemagglutination Assay*;
 TPPA = *Treponema pallidum Particle Agglutination test*;
 VDRL = *Veneral Disease Research Laboratory*



Precoci (entro i primi 2 anni di vita)

- Paziente asintomatico
- Osteocondrite, periostite (con pseudoparalisi di Parrot)
- Corizza, rinite emorragica
- *Condyloma lata*
- Lesioni bollose, rash plantare/palmare
- Chiazze mucose
- Epatomegalia, splenomegalia
- Ittero
- Idrope fetale non immune
- Linfadenopatia generalizzata
- Segni a livello del SNC; aumento cellularità e proteine del LCS
- Anemia emolitica, CID, trombocitopenia
- Polmonite
- Sindrome nefrosica
- Ritardo di crescita intrauterina

Tabella III

Manifestazioni cliniche precoci di sifilide congenita

CID = coagulazione intravascolare disseminata;
 LCS = liquido cerebro-spinale; SNC = sistema nervoso centrale

Le madri che presentano un quadro sierologico di questo tipo devono essere trattate con penicillina, come d'altronde vengono trattati i pazienti non in gravidanza, al dosaggio appropriato per lo stadio della malattia prima delle ultime 4 settimane di gravidanza, al fine di impedire la trasmissione materno-fetale dell'infezione [4].

In caso di allergia della madre alla penicillina occorre intraprendere una desensibilizzazione [5], dato che trattamenti alternativi non sono risultati efficaci. Infatti azitromicina, utilizzata nell'adulto come alternativa, non è raccomandata nella donna gravida, a causa della scarsa capacità di penetrare la placenta [6]. Inoltre, sono stati osservati ceppi di *Treponema* resistenti ai macrolidi,

quindi l'uso di questi farmaci comporta il successivo trattamento del bambino alla nascita. Infine, è essenziale che vengano trattati anche i partner al fine di evitare le reinfezioni [7].

Manifestazioni cliniche della sifilide congenita

Le manifestazioni cliniche della sifilide congenita possono essere distinte in **precoci** (si verificano durante i primi due anni di vita, Tabella III) e **tardive** (compaiono gradualmente durante i primi due decenni di vita, Tabella IV).

I segni e i sintomi precoci sono simili a quelli delle forme di sifilide secondaria dell'adulto e insorgono nell'arco di settimane o mesi. Spesso il primo sintomo a comparire è la rinite persistente, che si osserva nel 4-22% dei neonati infetti [8]. Sintomi non specifici includono epatomegalia (51-56% dei casi) splenomegalia (49%) e linfadenopatia generalizzata (32%). Di fondamentale importanza nell'indurre il sospetto diagnostico è il rash che classicamente si presenta con caratteristiche lesioni vescicolo-bollose o maculo-papulari, che interessano tutta la superficie corporea compresi i palmi delle mani e le piante dei piedi (35-44%) [9,10]. Le lesioni possono presentarsi in stadi evolutivi variabili, non tendono alla confluenza e vanno incontro a desquamazione. Inoltre è possibile osservare anche lesioni di tipo condilomatoso (*Condyloma lata*). Dal punto di vista labo-

ratoristico si possono riscontrare anemia e piastrinopenia, quest'ultima spesso associata a sequestro splenico. Inoltre è frequente l'innalzamento delle transaminasi e delle gamma-GT, a volte accompagnato da ittero. Non è infrequente anche un interessamento renale con sindrome nefrosica.

Per quanto riguarda le manifestazioni radiografiche, queste comprendono localizzazioni multiple di osteocondrite a livello di polsi, gomiti, ginocchia e caviglie, e di periostite delle ossa lunghe. L'ostecondrite è estremamente dolorosa ed è responsabile sia dell'estrema irritabilità del paziente sia dell'impotenza funzionale del distretto interessato ("pseudo-paralisi di Parrot") [11].

Le manifestazioni tardive della sifilide congenita sono espressione dell'infiammazione cronica che affligge i distretti interessati e si manifestano principalmente durante la pubertà [12].

Innanzitutto, la periostite cronica porta alla deformazione e all'ispessimento osseo, con formazione delle bozze frontali, ispessimento del terzo sternale della clavicola, deformazione della tibia "a sciabola" e una convessità del margine mediale della scapola. Si possono presentare lesioni dentarie, come i "denti di Hutchinson" (incisivi con forma cilindrica e intaccatura a mezzaluna), e depressione della radice del naso, che assume un aspetto "a sella" [13].

A livello articolare si può verificare una sinovite, unilaterale o bilaterale, con tumefazione, più frequentemente a livello degli arti inferiori, definita "articolazione di Clutton".

L'interessamento del SNC si può presentare sottoforma di paresi giovanile o di tabe giovanile (mielo-meningoradicolite che interessa i cordoni posteriori del midollo spinale, con disturbi della sensibilità, atassia, assenza di riflessi, crisi dolorose, disturbi sfinterici, atrofia ottica e miiosi), anche se sono manifestazioni abbastanza rare [14].

Infine è possibile riscontrare anche la presenza di una cheratite interstiziale e una progressiva ipoacusia neurosensoriale che, associate alle anomalie dentarie, configurano la "triade di Hutchinson".

Nel nostro caso la prima manifestazione dell'infezione congenita è stata la pseudo-paralisi di Parrot, comparsa all'inizio del secondo mese di vita, a livello dell'arto superiore di sinistra. In prima battuta questo reperto è stato classificato come l'esito di un evento traumatico, tanto che si è proceduto

Tardive (dopo i 2 anni di vita)

- Sporgenza ossea della fronte (fronte olimpica)
- Ispessimento uni-bilaterale del terzo prossimale della clavicola (segno di Higoumenaki)
- Tibia a sciabola
- Convessità del margine mediale della scapola (scapola scafoide)
- Incisivi superiori a botte con intaccatura a semiluna (denti di Hutchinson)
- Molari inferiori con superficie masticatoria piccola e cuspidi in eccesso (molari moriformi)
- Carie ripetute
- Naso a sella (depressione della radice nasale)
- Ragadi periorifiziiali
- Paresi giovanile
- Tabe giovanile
- Cheratite interstiziale uni-bilaterale
- Sordità neurosensoriale uni-bilaterale
- Sinovite uni-bilaterale del ginocchio (articolazione di Clutton)
- Gomme luetiche dei tessuti molli

soltanto all'immobilizzazione dell'arto, senza approfondire l'anamnesi su altre possibili cause della lesione osservata.

La diagnosi differenziale di una lesione ossea da sifilide congenita va posta con le fratture dell'arto superiore e con le lesioni del plesso brachiale di tipo Erb-Duchenne, dovute all'esecuzione di manovre ostetriche a causa di un disimpegno difficile della spalla. In questo caso, però, l'arto è immobile e addotto lungo il tronco fin dalla nascita. Inoltre, anche un'osteomielite acuta dell'omero si presenta con pseudoparalisi e dolore alla mobilizzazione passiva, ma la presenza di febbre e i reperti radiografici indirizzano la diagnosi.

La comparsa del rash, la concomitante epato-splenomegalia e i dati anamnestici hanno indotto all'esecuzione dei test sierologici specifici per *Treponema pallidum*.

Gestione del neonato con sospetta sifilide congenita

I sintomi della sifilide congenita sono spesso subdoli e aspecifici; inoltre più del 60% dei neonati affetti è asintomatico alla nascita [15]. Così, i figli di madre con sospetta sifilide in gravidanza devono essere sempre valutati, prima della dimissione. Presentiamo qui un elenco delle situazioni in cui è necessario avviare una valutazione complessiva del neonato per sospetto di sifilide congenita:

- il neonato è sintomatico;
- si è verificato un aumento di almeno quattro volte del titolo non treponemico materno;

Tabella IV
Manifestazioni cliniche tardive di sifilide congenita

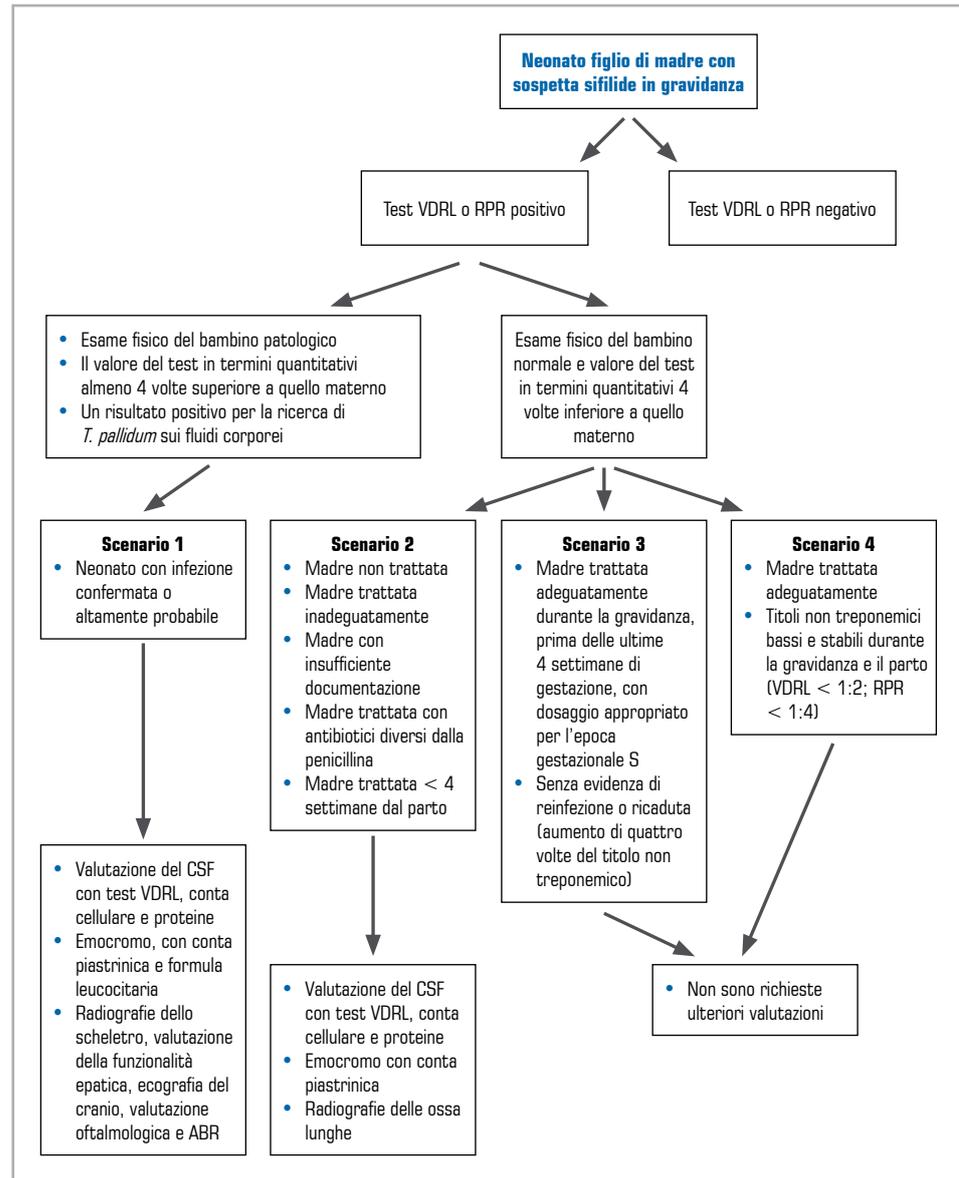


Figura 2
Valutazione del neonato con sospetta sifilide congenita. Modificata da [18]

ABR = Auditory Brainstem Response;
CSF = liquor cefalo-rachidiano;
RPR = Rapid Plasma Reagin test;
VDRL = Venereal Disease Research Laboratory

- la madre non ha effettuato trattamento o ha assunto terapia non adeguata;
- la madre ha una scarsa documentazione sierologica;
- la madre è stata trattata con antibiotici diversi dalla penicillina;
- la madre è stata trattata adeguatamente, ma non si è verificato un decremento del valore quantitativo del test non treponemico;
- il trattamento materno è stato effettuato meno di un mese prima del parto.

È necessario effettuare test sierologici non treponemici quantitativi (VDRL o RPR) sul siero del neonato, perché il sangue ottenuto dal cordone ombelicale può essere contaminato da quello materno, producendo un risultato falsamente positivo. Non è obbliga-

toria l'esecuzione dei test treponemici, né la ricerca delle IgM specifiche per *Treponema pallidum*. Può essere utile esaminare la placenta e il cordone ombelicale tramite l'uso di anticorpi fluorescenti specifici e dimostrare la presenza della spirocheta su materiale proveniente da lesioni sospette o campioni di fluidi corporei (es. secrezione nasale) tramite la microscopia in campo oscuro [16].

I test non treponemici eseguiti sul bambino devono essere effettuati con la stessa metodica di quelli materni al fine di poter effettuare un confronto dei valori ottenuti, per differenziare una reale infezione dal semplice passaggio degli anticorpi materni da madre a feto tramite la placenta [17].

Abbiamo realizzato una flow-chart, basata sulle linee guida fornite dai Centers for Disease Control and Prevention – CDC [18],

Condizione clinico-sierologica	Trattamento somministrato
<p>Scenario 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neonato con infezione confermata o altamente probabile 	<p>Penicillina G acquosa cristallina: 100.000-150.000 U/kg/die, somministrata iv come 50.000 U/kg/dose ogni 12 ore durante i primi 7 giorni e ogni 8 ore successivamente fino a un totale di 10 giorni di terapia</p> <p>oppure</p> <p>Penicillina G procaina: 50.000 U/kg/dose im in dose singola giornaliera per 10 giorni</p>
<p>Scenario 2</p> <p>Madre non trattata Madre trattata inadeguatamente Madre con insufficiente documentazione Madre trattata con antibiotici diversi dalla penicillina Madre trattata < 4 settimane dal parto</p>	<p>Penicillina G acquosa cristallina: 100.000-150.000 U/kg/die, somministrata iv come 50.000 U/kg/dose ogni 12 ore durante i primi 7 giorni e ogni 8 ore successivamente fino a un totale di 10 giorni di terapia</p> <p>oppure</p> <p>Penicillina G procaina: 50.000 U/kg/dose im in dose singola giornaliera per 10 giorni</p> <p>oppure</p> <p>Penicillina G benzatina: 50.000 U/kg/dose im in dose singola Penicillina G benzatina: 50.000 U/kg/dose im in dose singola</p>
<p>Scenario 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Madre trattata adeguatamente durante la gravidanza, prima delle ultime 4 settimane di gestazione, con dosaggio appropriato per l'epoca gestazionale S • Senza evidenza di reinfezione o ricaduta (aumento di quattro volte del titolo non treponemico) 	
<p>Scenario 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Madre trattata adeguatamente • Titoli non treponemici bassi e stabili durante la gravidanza e il parto (VDRL < 1:2; RPR < 1:4) 	<p>Non è richiesto trattamento, anche se alcuni specialisti utilizzano lo stesso trattamento dello Scenario 3</p>

rappresentativa delle situazioni che si possono presentare in un neonato con sospetta sifilide congenita e le relative valutazioni strumentali, che devono essere effettuate nei differenti casi (Figura 2).

I bambini che sono sintomatici e quelli asintomatici che hanno presentato esito positivo dei test sierologici vengono sottoposti a esami volti a identificare le alterazioni patologiche correlabili alla malattia. Vengono eseguiti emocromo completo con formula leucocitaria, valutazione degli indici di funzionalità epatica e renale, esame delle urine, radiografia dell'intero scheletro, visita oculistica e rilevazione di potenziali acustici neuro-sensoriali (*Auditory Brainstem Response*, ABR). Inoltre è necessario sempre escludere l'eventuale coinvolgimento del SNC, valutando innanzitutto la cellularità e le proteine del liquor cefalorachidiano (CSF), che risulterebbero aumentate, e la positività o meno della VDRL sul CSF. Il risultato di quest'ultimo test va interpretato con cautela dato che la negatività non esclude la neuro-sifilide [19].

Per quanto riguarda il trattamento, come nell'adulto, è basato sulla somministrazione di penicillina, in differenti formulazioni (penicillina G acquosa cristallina, penicillina

G procaina, penicillina G benzatina). Questo è l'unico trattamento la cui efficacia nei pazienti affetti da sifilide congenita sia stata comprovata. In Tabella V sono indicati i diversi tipi di regime terapeutico a seconda del profilo clinico e sierologico del neonato affetto [20].

Tutti i neonati che presentano una positività al test non treponemico (o le cui madri presentavano positività al parto) dovrebbero essere seguiti attentamente tramite un follow-up basato sulla valutazione clinica e sierologica. Generalmente viene eseguito un test non treponemico ogni 2-3 mesi fino a che il test non diventa negativo o il valore quantitativo non diminuisce di quattro volte. Se il neonato non è infetto e si è verificato solamente il passaggio degli anticorpi materni oppure se il neonato infetto è stato adeguatamente trattato, il valore quantitativo del VDRL o del RPR dovrebbe diminuire entro il terzo mese di vita per diventare poi negativo al sesto mese. Se invece i valori rimangono stabili o aumentano dopo 6-12 mesi, il bambino deve essere rivalutato clinicamente e trattato con un ciclo di 10 giorni di penicillina G per via parenterale.

I test treponemici non possono essere utilizzati nel follow-up del neonato trattato,

Tabella V

Trattamento del neonato con sospetta sifilide congenita. Modificato da [18]

RPR = *Rapid Plasma Reagin test*; VDRL = *Venereal Disease Research Laboratory*

ma possono essere utili per valutare i casi di positività dovuta a passaggio transplacentare degli anticorpi materni. Gli anticorpi treponemici trasmessi passivamente dalla madre possono rimanere positivi fino al quindicesimo mese di età, così la positività del TPHA o degli altri test dopo 18 mesi è diagnostica di infezione congenita.

I bambini che non presentano positività ai test non treponemici alla nascita non hanno bisogno di rivalutazioni o trattamento a distanza.

Inoltre, quando si rileva la presenza di alterazioni del CSF, occorre ripetere una puntura lombare ogni 6 mesi fino a che non si hanno valori normalizzati e, soprattutto se persiste una positività del test VDRL su liquor o altre anomalie della cellularità o della proteinorachia, non imputabili ad altre malattie, è necessario effettuare il trattamento nel sospetto di neurosifilide [16].

Modalità di trasmissione ed epidemiologia della sifilide

La sifilide congenita è il risultato del passaggio di *Treponema pallidum* attraverso la placenta, che si può verificare durante qualsiasi fase della malattia materna e in ogni periodo della gravidanza, anche se la maggior parte dei feti si infetta dopo il quarto mese di gestazione. La trasmissione dell'infezione può avvenire anche durante il passaggio nel canale del parto, a seguito del contatto con lesioni sifilitiche a livello genitale.

Il tasso di trasmissione è estremamente alto ed è stato osservato che dal 70% al 100% dei figli di madre con sifilide acquisisce l'infezione [1]. Inoltre, il 40% dei soggetti affetti va incontro a morte fetale o perinatale [21].

La maggior parte dei casi di sifilide congenita viene osservata in Paesi in via di sviluppo, anche se nell'ultimo decennio l'incidenza di questa malattia è andata progressivamente aumentando, dopo un lungo periodo in cui se ne era osservata la diminuzione. Ciò è testimoniato dai dati dei CDC, che, sulla base delle notifiche effettuate tra 2005 e 2008, riportano un aumento del 23% del tasso di infetti fra i neonati di età inferiore all'anno (da 8,2 casi ogni 100.000 nati vivi nel 2005 a 10,1 nel 2008), dopo una fase di riduzione dei casi durata 14 anni. Questi dati sono il riflesso di una recrudescenza della sifilide, che è stata osservata nel periodo compreso tra il 2004 e il 2007 fra le donne di età superiore a dieci anni [22].

Per quanto riguarda i Paesi europei e in particolare l'Italia, uno studio multicentrico recente ha dimostrato che attualmente l'incidenza di sifilide congenita si attesta a 20 casi ogni 100.000 nati vivi. Negli altri Paesi europei sono stati osservati tassi inferiori, anche se probabilmente sono sottostimati [18].

Fra i vari fattori implicati nell'aumento della diffusione di questa infezione sicuramente un ruolo fondamentale è stato svolto dalla riduzione dell'attenzione riguardo ai rapporti sessuali non protetti [23] e dall'aumento dei flussi migratori, soprattutto quelli provenienti dai paesi dell'ex Unione Sovietica, dove la disintegrazione del sistema sanitario nazionale ha determinato l'incremento dei casi di sifilide [24]: mentre nel 1991 l'incidenza era ancora molto bassa (inferiore a 10 casi/100.000/anno) con 0,9 casi di lue congenita/100.000 nati vivi, nel 1999 si registravano incidenze variabili fra 70-80 casi/100.000/anno in Estonia a quasi 300/100.000/anno nella Federazione Russa, con un conseguenziale aumento delle forme congenite fino a 8,5 casi/100.000 nati vivi [25]. Molto probabilmente in relazione con i flussi migratori est-ovest, nei primi anni '90 è stata rilevata una recrudescenza di casi di sifilide in numerosi Paesi dell'Europa occidentale: paradigmatico il caso del Regno Unito nel quale, nel 2008, sono stati notificati 36 casi di sifilide congenita, il dato più elevato registrato nel decennio precedente [26].

Tali modificazioni epidemiologiche sono già state osservate per altre patologie: non è, quindi, una novità che gli scenari nosologici medici stiano cambiando parallelamente agli sconvolgimenti socio-politici che hanno coinvolto e coinvolgono Paesi anche molto lontani dal nostro. Quello che viene spontaneo domandarsi è quanto siamo pronti ad affrontare tutto ciò. A giudicare da questa storia la risposta più ovvia è: poco.

Ci sono alcuni aspetti che è bene sottolineare: innanzitutto, abbiamo un caso di sifilide in un adulto in seguito al quale viene effettuata una valutazione sierologica sulla partner mediante una metodica che non è quella usualmente utilizzata per uno screening. I test di screening sono accomunati da una fondamentale caratteristica, l'elevata sensibilità e, quindi, la capacità di non far sfuggire i soggetti affetti. Anche test con tali caratteristiche, comunque, possono avere eccezioni, che vedremo in seguito.

Dunque, il soggetto testato presenta una risposta negativa, ma l'elevato rischio d'infezione avrebbe richiesto una maggiore atten-

zione nei suoi riguardi, cosa che avrebbero potuto avere, eventualmente, i servizi territoriali se fossero stati avvisati tempestivamente mediante la notifica che, ricordiamo, è obbligatoria per legge anche nel solo caso di sospetto di malattia infettiva. Riepilogando, test non adeguato, non ripetuto, mancata notifica alle autorità competenti o mancata attivazione delle stesse. Quando la donna partorisce il test di screening (VDRL) viene effettuato, con esito negativo: tale risposta è descritta come possibile, anche in un soggetto malato, in presenza di eccesso di antigene o di anticorpi (*prozona*) ed è facilmente superabile l'errore d'interpretazione effettuando diluizioni seriate del siero [27]. La risposta corretta sarà già leggibile a diluizioni di 1/16-1/32; naturalmente, è impensabile che il microbiologo effettui tale lavoro con ogni siero a lui sottoposto, ma potrebbe farlo su campioni selezionati, se debitamente avvertito da chi è responsabile di effettuare un'adeguata anamnesi gravidica che, nel caso in discussione, dobbiamo ritenere non sia stata fatta. Infine, la bambina viene sot-

toposta a una prima valutazione clinica per l'impotenza funzionale dell'arto superiore sinistro quando già presenta, unitamente alla madre, le lesioni cutanee caratteristiche della malattia, ma tale segno non viene preso in considerazione, non sappiamo se per distrazione o superficialità.

Concludendo, la diagnosi è stata posta quando la piccola presentava un quadro conclamato di malattia, mentre, con maggiore attenzione e accuratezza, si sarebbe potuto trattare l'infezione nella madre già durante la gravidanza o, al più tardi, sarebbe stato possibile gestire la bambina sin dal momento della nascita. Forse è bene riflettere attentamente sulle nostre capacità di affrontare la medicina del 2000: non manca il *know-how*, ma occorre metterlo in pratica.

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Qolohle DC, Hoosen AA, Moodley J, Smith AN, Mlisana KP. Serological screening for sexually transmitted infections in pregnancy: is there any value in re-screening for HIV and syphilis at the time of delivery? *Genitourin Med* 1995; 71: 65-7
2. Larsen S, Steiner B, Rudolph A. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 1-21
3. Müller I, Brade V, Hagedorn HJ, Straube E, Schörner C, Frosch M et al. Is serological testing a reliable tool in laboratory diagnosis of syphilis? Meta-analysis of eight external quality control surveys performed by the German infection serology proficiency testing program. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1335-41
4. Parkes R, Renton A, Meheus A, Laukamm-Josten U. Review of current evidence and comparison of guidelines for effective syphilis treatment in Europe. *Int J STD AIDS* 2006; 15: 73-88
5. Wendel GD Jr, Stark BJ, Jamison RB, Molina RD, Sullivan TJ. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 312: 1229-32
6. Hook EW 3rd, Martin DH, Stephens J, Smith BS, Smith K. A randomized, comparative pilot study of azithromycin versus benzathine penicillin G for treatment of early syphilis. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 486-90
7. Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ, Sonnett P, Hopkins S, Mulcahy F et al. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med* 2004; 351: 154-8
8. Chawla V, Pandit P, Nkrumah F. Congenital syphilis in the newborn. *Arch Dis Child* 1998; 63: 1393-4
9. Hira SK, Bhat GJ, Patel JB, Din SN, Attili RV, Patel MI et al. Early congenital syphilis: clinicoradiologic features in 202 patients. *Sex Transm Dis* 1985; 12: 177-83
10. Sangtawesin V, Lertsutthiwong W, Kanjanapattanukul W. Outcome of maternal syphilis at Rajavithi Hospital on offspring. *J Med Assoc Thai* 2005; 88: 1519-25
11. Riani-Llano N. Index of Suspicion. Case 2. Pseudoparalysis of Parrot caused by congenital syphilis. *Pediatr Rev* 1997; 18: 63-5

12. Walker D, Walker G. Forgotten but not gone: the continuing scourge of congenital syphilis. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 432-6
13. Khetarpal S, Kempf E, Mostow E. Congenital syphilis: early- and late-stage findings of rhagades and dental anomalies. *Pediatr Dermatol* 2010; Dec 7. doi: 10.1111/j.1525-1470.2010.01288.x
14. Michelow IC, Wendel GD Jr, Norgard MV, Zeray F, Leos NK, Alsaadi R et al. Central nervous system infection in congenital syphilis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1792-8
15. Woods CR. Congenital syphilis-persisting pestilence. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 536-7
16. Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59(RR-12): 1-110
17. Herremans T, Kortbeek L, Notermans DW. A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 495-501
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Congenital syphilis - United States, 2003-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 413-7
19. Lukehart SA, Hook EW III, 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
20. Farhi D, Dupin N. Origins of syphilis and management in the immunocompetent patient: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 533-8
21. Sánchez PJ, Wendel GD Jr, Grimprel E, Goldberg M, Hall M, Arencibia-Mireles O et al. Evaluation of molecular methodologies and rabbit infectivity testing for the diagnosis of congenital syphilis and neonatal central nervous system invasion by *Treponema pallidum*. *J Infect Dis* 1993; 167: 148-57
22. Finelli L, Berman SM, Koumans EH, Levine WC. Congenital syphilis. *Bull World Health Organ* 1998; 76(Suppl 2): 126-8
23. Tridapalli E, Capretti MG, Reggiani ML, Stronati M, Faldella G; The Italian Neonatal Task Force of Congenital Syphilis for The Italian Society of Neonatology – Collaborative Group. Congenital syphilis in Italy: a multicentre study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; Sep 24
24. Simms I, Fenton KA, Ashton M, Turner KM, Crawley-Boevey EE, Gorton R et al. The reemergence of syphilis in the UK: the new epidemic phases. *Sex Transm Dis* 2005; 32: 220-6
25. Tikhonova L, Salakhov E, Southwick K, Shakarishvili A, Ryan C, Hillis S; Congenital Syphilis Investigation Team. Congenital syphilis in the Russian Federation: magnitude, determinants, and consequences. *Sex Transm Infect* 2003; 79: 106-10
26. Simms I, Broutet N. Congenital syphilis re-emerging. *JDDG* 2008; 6: 269-72
27. Chakraborty R, Luck S. Syphilis is on the increase: the implications for child health. *Arch Dis Child* 2008; 93: 105-9