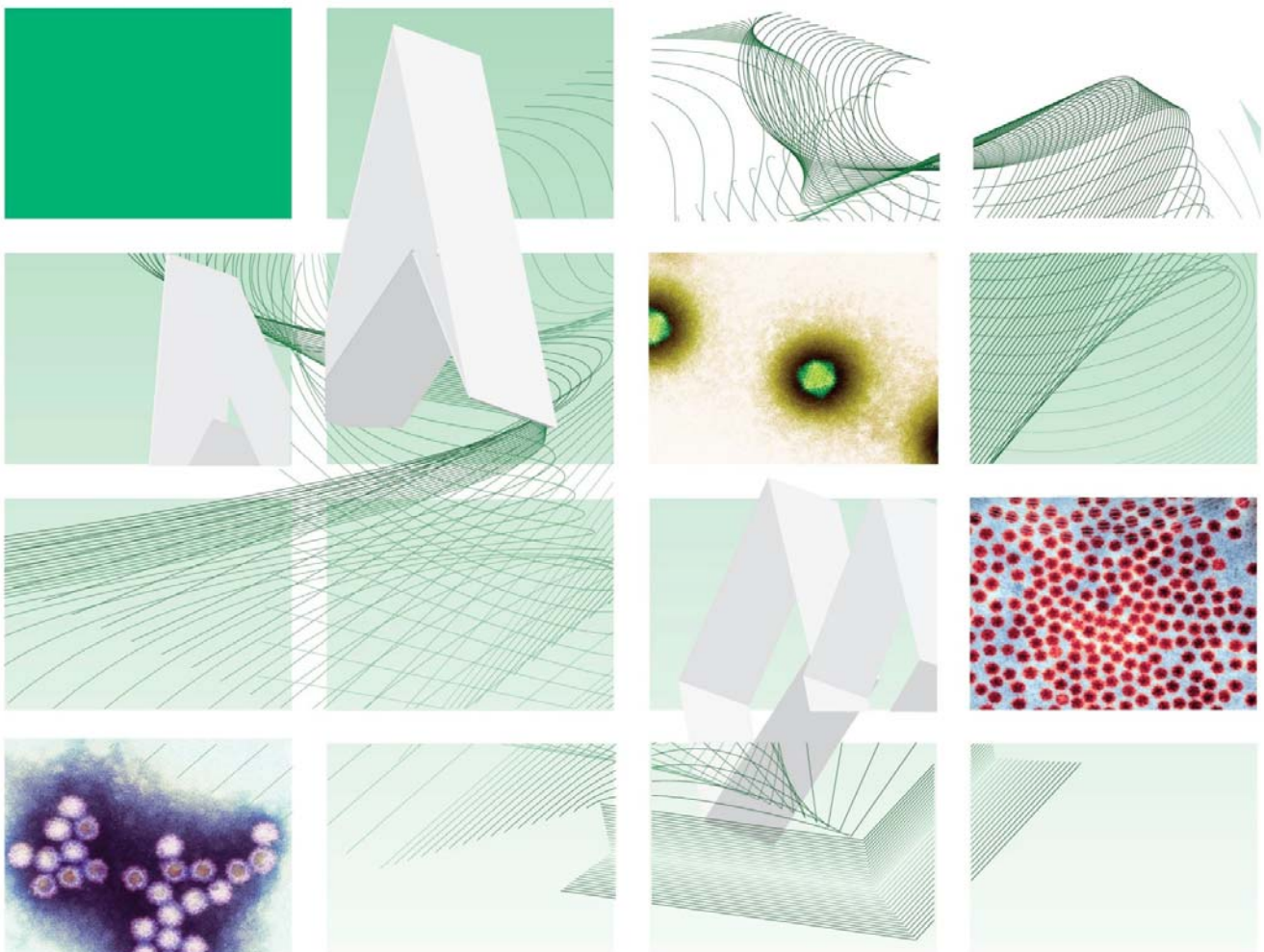




Protezione e miglioramento della salute pubblica nazionale

Ricerche Microbiologiche: Procedure Standard del Regno Unito

Sierologia della Sifilide



Emesso da Standard Unit, Microbiology Services, PHE

Virologia | V 44 | Emissione no: 2 | Data di emissione: 09.04.15 | Pagina: 1 di 23

Ringraziamenti

Le Procedure Standard del Regno Unito per le Ricerche Microbiologiche (SMI - Standards for Microbiology Investigations) sono sviluppate sotto l'egida della Public Health England (PHE) in collaborazione con il Servizio Sanitario Nazionale (NHS - National Health Service), la Sanità Pubblica del Galles e con le organizzazioni professionali i cui loghi sono di seguito elencati sul sito web <https://www.gov.uk/uk-standards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories>. Le SMI sono sviluppate, revisionate e controllate da diversi gruppi di lavoro che sono supervisionati da un comitato direttivo (consultare <https://www.gov.uk/government/groups/standards-for-microbiology-investigations-steering-committee>).

Si ringraziano per contributi forniti i numerosi operatori dei laboratori clinici, gli specialisti e i laboratori di riferimento che hanno fornito informazioni e commenti durante lo sviluppo di questo documento. Si ringraziano i Revisori Medici per le modifiche apportate ai contenuti clinici.

Per ulteriori informazioni contattare:

Standards Unit
Microbiology Services
Public Health England PHE
61 Colindale Avenue
London NW9 5EQ

E-mail: standards@phe.gov.uk

Website: <https://www.gov.uk/uk-standards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories>

Le Procedure Standard del Regno Unito per le Ricerche Microbiologiche sono sviluppate con la collaborazione di:



I loghi sono aggiornati al momento della pubblicazione

Virologia I V 44 | Emissione no: 1.2 | Data emissione 02.11.11 | Pagina 2 di 23

UK Standards for Microbiology Investigations | Emesso da Standards Unit, Health Protection Agency

Contenuti

RINGRAZIAMENTI.....	2
MODIFICA TABELLA	4
RICERCHE MICROBIOLOGICHE STANDARD DEL REGNO UNITO: SCOPO E	
OBIETTIVO.....	5
SCOPO DEL DOCUMENTO	8
SIEROLOGIA TREPONEMICA.....	9
COMMENTI DEL REFERTO PER SIEROLOGIA TREPONEMICA	11
DIAGNOSI DI NEUROSIFILIDE.....	15
SIFILIDE CONGENITA PRECOCE	16
COMMENTI DEL REFERTO PER SIFILIDE CONGENITA PRECOCE	18
SEGNALAZIONE ALLA PHE O EQUIVALENTE	21
BIBLIOGRAFIA	22



NICE ha accreditato la procedura usata dalla Public Health England per elaborare gli Standards for Microbiology Investigations. L'accreditamento è valido per 5 anni dal Luglio 2011. Informazioni più dettagliate sull'accreditamento possono essere consultate: www.nice.org.uk/accreditation.

Per ulteriori informazioni sul nostro accreditamento consultare: : www.nice.org.uk/accreditation

Tabella delle Modifiche

Ciascun metodo SMI possiede una registrazione separata delle correzioni. Quelle attuali sono specificate in questa pagina. Le precedenti modifiche sono disponibili presso la standards@phe.gov.uk.

I documenti nuovi o revisionati devono essere controllati in ciascun laboratorio in accordo con il sistema locale di gestione della qualità.

Modifica No/Data.	4/09.04.15
Emissione eliminata. no	1.3
Emissione inserita no.	2
Sezione(i) interessate	Modifica.
Documento intero.	Collegamenti ipertestuali aggiornati al gov.uk.
Pagina 2	Loghi aggiunti aggiornati.
Documento intero.	Ristrutturato per includere scopo del documento, tipo di campione e definizione.
Algoritmo.	Ristrutturato con rimozione dei colori di codifica. Aggiunte note a piè pagina e reso maggiormente comprensibile. Aggiunta tabella per commenti alle refertazioni. .
Diagnosi di neurosifilide	Aggiunta Informazione a questo settore.
Sifilide congenita	Aggiunta Informazione a questo settore

Ricerche Microbiologiche: Procedure Standard del Regno Unito # : Situazione

Utilizzatori delle SMI

- Nel Regno Unito le SMI sono principalmente destinate come risorsa generale ai professionisti che operano nel campo della medicina di laboratorio e delle malattie infettive.
- Le SMI forniscono ai clinici informazioni in merito allo standard dei servizi di laboratorio riferibili alle ricerche per la diagnosi delle infezioni nei loro pazienti e le documentazioni forniscono indicazioni che facilitano la prenotazione elettronica di test appropriati.
- Le SMI forniscono gli standard per le ricerche microbiologiche anche ai responsabili della sanità pubblica che devono considerarle come parte delle procedure da adottare per la salute (sia clinica che pubblica) per la propria popolazione.

Informazioni di Base per le SMI

Le SMI comprendono algoritmi e procedure raccomandate che riguardano tutte le componenti del processo diagnostico dalla fase pre-analitica (sindrome clinica) alle diverse fasi analitiche (prove di laboratorio) e post-analitiche (interpretazione e comunicazione dei risultati).

Gli algoritmi delle sindromi sono corredati da informazioni più dettagliate contenenti consigli sulle indagini per specifiche malattie e infezioni. Note orientative riguardano il contesto clinico, la diagnosi differenziale e indagini appropriate per particolari condizioni cliniche. Le note orientative descrivono metodologie di laboratorio essenziali che sono alla base della qualità, ad esempio la validazione della prova.

La Standardizzazione del processo diagnostico conseguente all'adozione delle SMI consente di garantire in tutto il Regno Unito strategie d'indagine equivalenti nei diversi laboratori ed è una condizione essenziale per interventi nel campo della sanità pubblica, della sorveglianza, e per le attività di ricerca e di sviluppo.

Collaborazione Paritaria

La preparazione e stesura delle SMI è effettuata mediante collaborazione paritaria fra PHE, NHS, Royal College of Pathologists e le organizzazioni professionali.

L'elenco delle organizzazioni partecipanti può essere trovato su sito <https://www.gov.uk/uk-standards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories>.

L'inclusione del logo di una organizzazione in una SMI implica il sostegno degli obiettivi e del processo di preparazione del documento. I rappresentanti delle organizzazioni professionali fanno parte del comitato direttivo e dei Gruppi di Lavoro che sviluppano le SMI. Le opinioni dei rappresentanti possono non essere rigorosamente conformi a quelle dei membri delle organizzazioni a cui appartengono né a quelle delle loro organizzazioni. I rappresentanti prescelti rappresentano uno strumento bidirezionale per la consultazione e dialogo. Le opinioni espresse sono ricercate con un processo di consultazione.

Le SMI sono sviluppate, revisionate ed aggiornate con un ampio processo di consultazione

Microbiologia è usato come termine generico per includere le due specialità di Microbiologia Medica riconosciute dal GMC (General Medical Council, che comprende Batteriologia, Micologia e Parassitologia) e la Virologia Medica).

Assicurazione di Qualità

Il NICE (National Institute for Health and Care Excellence) ha accreditato la procedura utilizzata dai Gruppi di Lavoro per produrre le SMI. L'accREDITamento è applicabile a tutte le linee guida prodotte dall'Ottobre del 2009. La procedura per lo sviluppo delle SMI è certificata dalla ISO 9001:2008.

Le SMI rappresentano una procedura standard di buona qualità pratica alla quale si devono attenere per la propria attività tutti i laboratori di microbiologia clinica e di sanità pubblica del Regno Unito. Le SMI sono accreditate dal NICE e non rappresentano gli standard minimi di attività, e neppure il più alto livello di complesse indagini di laboratorio disponibili nel Regno Unito. Utilizzando le SMI, i laboratori dovranno tenere conto delle esigenze locali e intraprendere ricerche addizionali qualora opportune. Le SMI aiutano i laboratori a soddisfare i requisiti dell'accREDITamento con la promozione di procedure d'elevata qualità che possono essere verificate. Le SMI forniscono inoltre un punto di riferimento per lo sviluppo del metodo.

Le prestazioni della SMI dipendono dal personale ben addestrato e dalla qualità dei reagenti e delle attrezzature utilizzate. I laboratori dovrebbero assicurare che tutti i reagenti di tipo commerciale e quelli messi a punto in laboratorio siano stati validati e risultati idonei allo scopo. I laboratori devono partecipare a programmi di valutazione di qualità esterni ed eseguire le relative procedure del controllo di qualità interno.

Coinvolgimento del Paziente e della Comunità

Nello sviluppo delle SMI i rispettivi Gruppi di Lavoro sono impegnati per favorire il coinvolgimento dei pazienti e dell'opinione pubblica. Grazie al coinvolgimento pubblico, di operatori sanitari, ricercatori e organizzazioni di volontariato la SMI risultante sarà strutturalmente valida e atta a soddisfare le esigenze dell'utente. L'opportunità di partecipazione per contribuire alla consultazione è estesa al pubblico con l'accesso libero al nostro sito web

Informazione della Gestione e dei Dati Sensibili

La PHE è un'organizzazione che condivide le direttive Caldicott. Ciò significa prendere ogni possibile precauzione per prevenire la diffusione non autorizzata di informazioni sui pazienti e di garantire che le informazioni relative agli stessi siano mantenute in condizioni di sicurezza.

Lo sviluppo di metodi SMI è assoggettato agli obiettivi PHE di Uguaglianza.

<https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england/about/equality-and-diversity>.

I Gruppi di Lavoro SMI sono impegnati a raggiungere gli obiettivi di parità di consultazione efficace con gli appartenenti al pubblico, i partner, le parti interessate ed i gruppi specialistici coinvolti.

Dichiarazione Legale

Mentre ogni cura è stata intrapresa per la preparazione delle SMI, PHE e ogni altra organizzazione di sostegno, deve, per quanto possibile in base a qualunque legge vigente, escludere la responsabilità per tutte le perdite, costi, reclami, danni o spese derivanti da o connessi all'uso di una SMI o con qualsiasi informazione ivi contenuta. Se si apportano modifiche a una SMI, si deve porre in evidenza dove e da chi sono state effettuate tali modifiche.

Le conoscenze di base e la tassonomia microbica per la SMI sono le più complete possibili, al momento della pubblicazione. Eventuali omissioni e nuove informazioni saranno considerate nel corso della prossima revisione. Queste procedure standard (SMI) possono essere sostituite solo da revisioni dello standard, azione legislativa, o in seguito ad indicazioni da parte dell'ente accreditato NICE.

I diritti d'autore delle SMI sono della "Crown" e questi dovrebbero essere riconosciuti quando appropriato.

Citazione Suggestita per questo Documento

Public Health England. (2015). Syphilis Serology. UK Standards for Microbiology Investigations. V 44 Emissione 2. <https://www.gov.uk/uk-standards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories>

Scopo del Documento

Tipo di campione

Sangue, LCR, tampone

Scopo

Questo algoritmo illustra l'accertamento di laboratorio per la diagnosi di infezione da *Treponema pallidum*. Si occupa della diagnosi di sifilide primaria, secondaria, sifilide tardiva comprendente le infezioni del SNC e quelle congenite.

Per ulteriori informazioni sulle manifestazioni cliniche delle infezioni sessualmente trasmesse e accertamenti associati, fare riferimento a [S 6 – Sexually Transmitted Infections](#).

Questa SMI dovrebbe essere usata con le altre SMI.

Definizioni

TPPA - *Treponema pallidum* - test di agglutinazione di particelle (*Treponema pallidum* particle agglutination assay)

TPHA - *Treponema pallidum* - test di emoagglutinazione (*Treponema pallidum* haemagglutination assay)

TPLA - *Treponema pallidum* – test turbidimetrico automatizzato di agglutinazione al lattice (*Treponema pallidum* latex agglutination test automated turbidimetric assay)

EIA – Test immunoenzimatico (Enzyme immunoassay)

CLIA - immunodosaggio in chemiluminescenza (Chemiluminescent immunoassay)

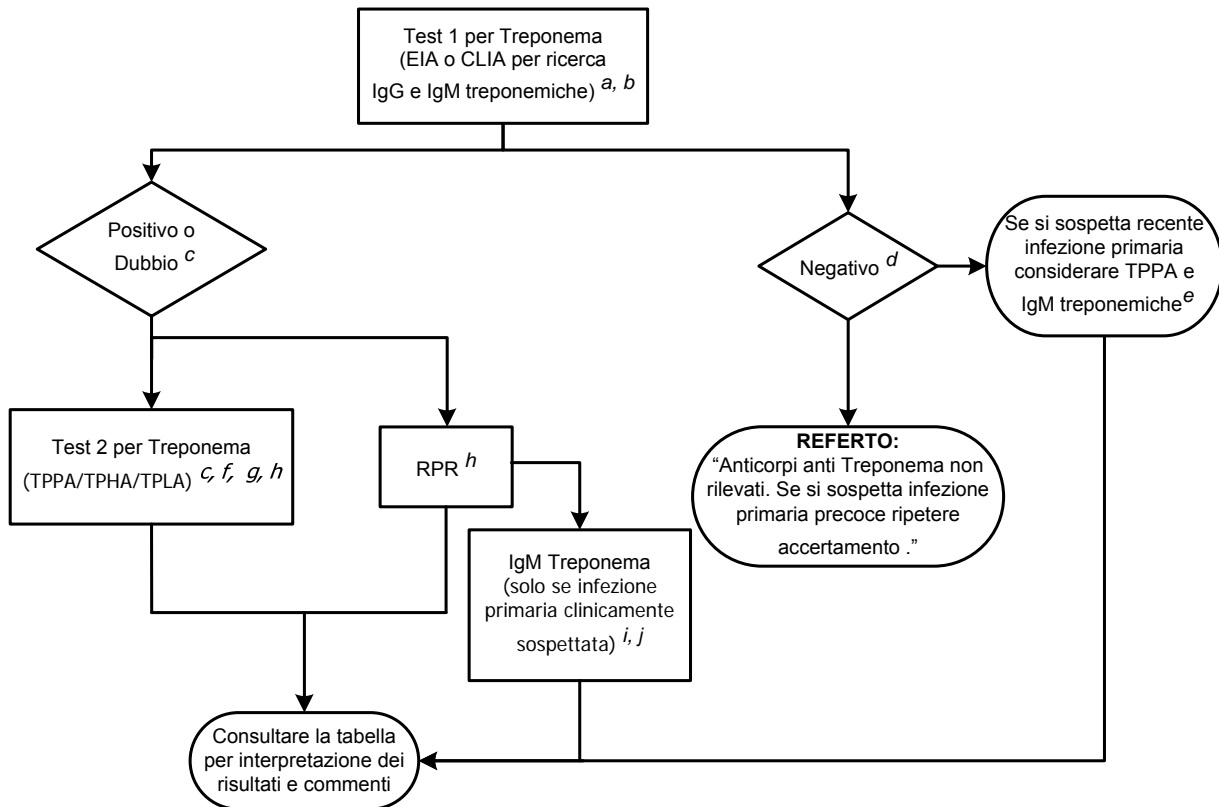
RPR – Reagina plasmatica rapida (Rapid plasma reagin)

Introduzione (

I risultati dei test di laboratorio devono essere valutati assieme alle caratteristiche cliniche e alle condizioni ambientali soggiacenti in quanto i saggi sierologici usati per la sifilide rilevano anche anticorpi prodotti come risposta a treponematosi endemiche come la framboesia tropica¹. Per precauzione, un soggetto con sierologia treponemica positiva, dovrebbe essere indagato e trattato per la sifilide, a meno che possa essere documentato un trattamento precedente².

Nei casi sospetti di sifilide primaria, in teoria, si dovrebbe prelevare un campione dalla lesione per la PCR treponemica³. Dove possibile, dovrebbe inoltre essere eseguito l'esame con microscopia in campo oscuro per la ricerca di treponemi, anche se la PCR è preferibile quando si indagando lesioni che potrebbero essere contaminate con treponemi commensali come nel caso delle lesioni orali^{2,4}. Considerare anche l'accertamento PCR per herpes simplex. L'infezione da *Haemophilus ducreyi* è rara nel Regno Unito, ma il test con PCR dovrebbe essere considerato in caso di viaggio attinente al problema o al rischio anamnestico⁵. La ricerca di *Chlamydia trachomatis* in PCR andrebbe presa in considerazione nei pazienti omosessuali per escludere il linfogranuloma venereo⁶.

Sierologica del Treponema



Nota a piè pagina per Sierologia del Treponema

- a. In UK il TPLA è utilizzato come dosaggio automatico per la sifilide da un numero ridotto di laboratori. Con siero torbido possono essere riscontrati risultati errati a causa dell'elevata concentrazione di lipidi⁷. Questo test è adatto solo come accertamento di secondo livello.
- b. Le norme BASHH/MedFASH Standards for the Management of Sexually Transmitted Infections 2010, hanno stabilito un tempo di risposta non superiore a 7 giorni dal prelievo del campione al referto di laboratorio per i campioni non inviati a un laboratorio di riferimento, mentre lo UK National Screening Committee standard ha stabilito nell'Infectious Diseases in Pregnancy Screening Programme Handbook for Laboratories 2012 l'emissione di un referto dal laboratorio entro 5 giorni dal ricevimento del campione, o entro 8 giorni se inviato a un laboratorio di riferimento^{8,9}.
- c. I test positivi iniziali allo screening treponemico devono essere confermati da altri accertamenti in quanto le percentuali di false reattività possono essere elevate. Nelle popolazioni a bassa prevalenza, come le donne gravide nel Regno Unito, la maggior parte dei risultati reattivi allo screening iniziale risulterà falsa.
- d. False negatività al test di screening possono essere riscontrate in pazienti con infezione da HIV.
- e. Risultati negativi entro 2-4 settimane d'infezione non possono escludere la sifilide precoce, pertanto ripetere l'accertamento entro 1-2 settimane. Anche il test RPR dovrebbe essere ripetuto quando si inizia il trattamento in modo da documentare il titolo maggiormente elevato.
- f. Almeno un test deve essere eseguito utilizzando la provetta primaria.
- g. Il test TPPA è una delle prime prove a rilevare reattività nella sifilide primaria, come pure le IgM specifiche¹⁰. E' reattivo più precocemente del TPHA. Nella sifilide primaria i test CLIA contenenti antigeni TpN47 possono essere ancora più sensibili del TPPA, sebbene a scapito della specificità¹¹.
- h. La RPR e i test degli anticorpi treponemico di conferma dovrebbero essere eseguiti contemporaneamente se necessario per rispettare i tempi di consegna previsti. Nella sifilide secondaria o in quella primaria latente, dove sono presenti titoli elevati, si possono riscontrare risultati falsi negativi dovuti all'effetto prozona.
- i. I risultati delle IgM treponemiche devono essere sempre interpretati con cautela. I test IgM hanno dimostrato di avere ridotta specificità. I risultati IgM devono essere interpretati solo se associati ad altri risultati anticorpali di test treponemici e non treponemici e alle informazioni cliniche. I risultati positivi veri possono riflettere infezione recente o attiva, ma va tenuto presente che la reattività delle IgM può persistere per 12-18 mesi, anche dopo trattamento adeguato dell'infezione^{2,12}.
- j. Quando un campione è inviato a un altro laboratorio per il saggio delle IgM treponemiche, quest'ultimo potrebbe avere la necessità di eseguire altri test prima di emettere un referto, in quanto la ricerca sierologica delle IgM non può essere interpretata in modo affidabile in assenza di accertamenti addizionali e di informazioni cliniche. Ci si dovrebbe accordare su tali test addizionali necessari per una corretta interpretazione².

Commenti al Referto per Sierologia del Treponema

Si noti che la tabella dei commenti è una guida, e che i riscontri clinici e i precedenti risultati sierologici dovrebbero sempre essere presi in considerazione quando si interpretano i risultati della sierologia treponemica. Se possibile, confrontare i titoli anticorpali (particolarmente quelli della RPR) con prove in parallelo.

La tabella non può comprendere tutti i profili sierologici ma dovrebbe esprimere la maggior parte di quelli riscontrati nella pratica clinica. Un profilo completo di prove per interpretazione finale può includere test di riferimento, secondo la disponibilità di test del laboratorio.

	Saggio immunometrico 1 (EIA, CLIA)	Saggio immunetrico 2 (TPLA, TPHA, TPPA)	RPR ≤16 (i titoli RPR devono essere refertati)	RPR >16 (i titoli RPR devono essere refertati)	IgM	Commento
aⁱ	Positivo	Positivo	Positiva			<p>'Compatibile con infezione treponemica pregressa. Se primo campione aggiungere: 'Si consiglia ripetere per confermare, se clinicamente appropriato.'</p> <p>Se trattato e questo è il campione di controllo, esaminare i risultati precedenti e segnalare i cambiamenti del titolo RPR'</p> <p>Il risultato sarebbe compatibile con infezione recente se nella prova in parallelo si osserva sierconversione o un aumento del titolo RPR di quattro volte rispetto a un campione precedente. Titolo RPR ≤16 non esclude un'infezione attiva, soprattutto se sono presenti segni che suggeriscono la sifilide o quando un adeguato trattamento di sifilide diagnosticata in precedenza sia stato documentato.</p>
bⁱ	Positivo	Positivo		Positiva		<p>'Compatibile con infezione treponemica recente o attiva'.</p> <p>Se primo campione aggiungere: 'Si consiglia ripetere, se clinicamente indicato' Monitorare in seguito a trattamento (farmacologico).</p> <p>Se trattato e questo è il campione di controllo, rivedere i risultati precedenti e refertare i risultati e i cambiamenti di titolo della RPR'.</p>

c	Positivo	Positivo		Positiva	Reattiva (a livello più elevato rispetto a quello ritenuto basso) ⁱⁱⁱ	Come precedente (b). Considerare la possibilità di reinfezione se aumento nel titolo RPR e la nuova reattività delle IgM.
d	Positivo	Positivo		Positiva	Reattiva (a concentrazione bassa o dubbia) ⁱⁱⁱ	Come precedente (b). Se IgM a basso livello aggiungere commento 'Bassi livelli di IgM treponemiche sono spesso falsi positivi e non specifici, pertanto di dubbia interpretazione'. Considerare IgM immunoblot per verificare la specificità delle IgM .
e	Positivo	Positivo		Positiva	Negativa	'Compatibile con infezione treponemica relativamente recente o attiva.'
f	Positivo	Negativo	Positiva			Confermare la reattività specifica con un secondo EIA o IgG Immunoblot per treponema. Se confermato, refertare come "Compatibile con infezione treponemica pregressa". Se non confermata, richiedere nuovo campione per ripetere il test.
gⁱ	Positivo	Negativo	Negativa			Valutare le caratteristiche cliniche e il grado di reattività del saggio immunologico 1. Nel paziente a basso rischio , es. screening prenatale, valutare il commento 'Non evidenza sierologica di infezione treponemica. Iniziale reattività EIA non confermata e probabilmente non specifica. Si invita a ripetere se clinicamente indicato. Nei pazienti ad alto rischio , es. indagati presso Cliniche GU (Genito Urinarie), prendere in considerazione l'eventuale esecuzione di IgG l'immunoblot e Ab anti IgM prima di rendere disponibili i risultati. Richiedere un secondo campione. Se si tratta di campione è di follow up in paziente trattato, rivedere i risultati precedenti prima di emettere il referto ¹ .

hⁱⁱ	Negativo	Negativo	Positiva			Refertare come 'La reattività RPR è simile alla falsa positività biologica. Improbabile infezione treponemica ma si consiglia di ripetere per conferma'.
iⁱⁱ	Negativo	Positivo	Negativa			<p>Valutare le caratteristiche cliniche se disponibili:</p> <p>Paziente a basso rischio: 'TPPA/TPHA reattività probabilmente falsa se non si sospetta un'infezione iniziale. Si invita a ripetere se clinicamente indicato. Non evidenza sierologica d'infezione treponemica.</p> <p>Paziente ad Alto rischio: Controllare usando un secondo EIA. Considerare immunoblot e IgM per ricercare un'infezione primaria. Refertare secondo indicazione dei risultati successivi.</p> <p>Considerare l'esecuzione di un secondo EIA o Immunoblot per meglio definire. Se si conferma la reattività specifica, refertare come 'Compatibile con infezione attuale'.</p> <p>In alternativa, richiedere la ripetizione del campione per immunoblot.</p>
j	Negativo	Positivo	Positiva ⁱⁱ			<p>Eeguire un secondo EIA o immunoblot. Se si conferma la reattività specifica, refertare come 'Compatibile con infezione attuale'.</p> <p>In alternativa, richiedere la ripetizione del campione per immunoblot.</p>

Note a Piè Pagina Riguardanti la Tabella per Refertazione della Sierologia

- i. Per la valutazione della risposta al trattamento consultare 'Controllo sierologico dopo il trattamento per la sifilide in Europa (carta nr 3). French P. IUSTI/WHO Europe Workshop on Management of Syphilis: 6 scientific background papers. IUSTi Europe Conference on STI. 2004. Disponibile all'indirizzo <http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2012/IUSTI-WHOEuropeWorkshopSyphilisManagement2004-Scientificbgpaper3-French-syphilisserologyfollow-up.pdf>

Il test di controllo è consigliato a 3, 6, 9 e 12 mesi. Il titolo RPR dovrebbe diminuire di almeno quattro volte 6 mesi dopo l'inizio di un adeguato trattamento della sifilide primaria, secondaria e latente recente. Se necessario, dovrebbero essere eseguiti ulteriori controlli, ad intervalli di 6 mesi fino alla ottenere la RPR negativa o di positività a basso livello (serofast)¹³. Si noti che circa il 15% dei pazienti HIV negativi, e una maggiore percentuale di pazienti sieropositivi, non soddisfa questi criteri

Non si dispone di alcun criterio di valutazione per la risposta sierologica ritardata nella sifilide latente, anche se la maggior parte dei pazienti con RPR basale ≥ 32 presenterà una certa diminuzione del titolo dopo il 1° anno di trattamento adeguato¹³.

Il titolo RPR è solitamente è usato nei laboratori per valutare se l'infezione è attiva, è presumibilmente recente, o sia stata adeguatamente trattata. Un titolo almeno di 16 si riscontra di solito in un'infezione recente (mediana titolo 32 con VDRL¹⁴). Un titolo RPR persistente RPR > 16 è raramente presente nei pazienti con infezione adeguatamente trattata. Il mancato raggiungimento di una riduzione del titolo RPR di quattro volte nei sei mesi successivi di trattamento, o la diminuzione di otto volte dopo un anno, solleva preoccupazioni circa il fallimento terapeutico o per reinfezione. Un aumento significativo del titolo RPR suggerisce reinfezione. Nelle donne in gravidanza, tuttavia, i titoli dei test anticorpali non treponemici possono salire in modo non specifico⁴.

- ii. I profili h ed i sono solitamente riscontrati nei laboratori di riferimento, dove la reattività iniziale riportata in un laboratorio di base (che invia al laboratorio di riferimento) non è confermata dal laboratorio di riferimento.
- iii. I laboratori devono definire cosa si intende per risultato di ridotta reattività in relazione a ciascun particolare test in uso.

Diagnosi di Neurosifilide

Il *T. pallidum* invade il sistema nervoso centrale in una fase precoce d'infezione e può o meno causare sintomi. L'infezione sintomatica può presentarsi precocemente, come meningite asettica, o in seguito, come sifilide meningovascolare o neuro sifilide parenchimale tardiva compresa paralisi generale e tabe dorsale¹⁵. Nell'era preantibiotica circa il 20% degli individui infetti ha sviluppato neurosifilide sintomatica. Il trattamento precoce con penicillina riduce notevolmente il rischio di progressione dalla forma di infezione asintomatica a sintomatica del SNC.

La diagnosi di neurosifilide richiede la valutazione dei dati anamnestici (quali fattori di rischio, modalità di trattamento e stato riguardante l'HIV), risultati clinici e la microscopia del LCR e della protidorrachia, e dei risultati sierologici per *treponema* su sangue e LCR. La concentrazione delle proteine del LCR è variabile in base allo stadio della malattia. La pleiocitosi del LCR, quando presente, è linfocitaria. Nella tabe dorsale e paresi generale si riscontra una media di 25-75 cellule X 10⁶/L. Tuttavia, il LCR è acellulare nel 10% dei casi di tabe.

Se il sangue periferico è negativo per anticorpi *treponemici* non è necessario saggiare un campione di LCR. Gli accertamenti sul LCR devono essere considerati nei pazienti con infezione *treponemica* e sintomi neurologici o oftalmologici, o per insuccesso terapeutico¹³. La contaminazione del LCR con sangue deve essere ridotta al minimo. Dovrebbe essere prelevato contemporaneamente un campione di sangue (siero) per confrontare i livelli serici degli anticorpi con il LCR. I risultati dei test non *treponemici* su sangue periferico possono aiutare a prevedere, o escludere la neurosifilide: Una VDRL negativa esclude praticamente la neurosifilide, mentre una RPR ≥ 32 fa aumentare la probabilità di neurosifilide (circa 11 volte nei pazienti senza infezione concomitante da HIV e 6-volte in paziente con infezione da HIV)^{16,17}.

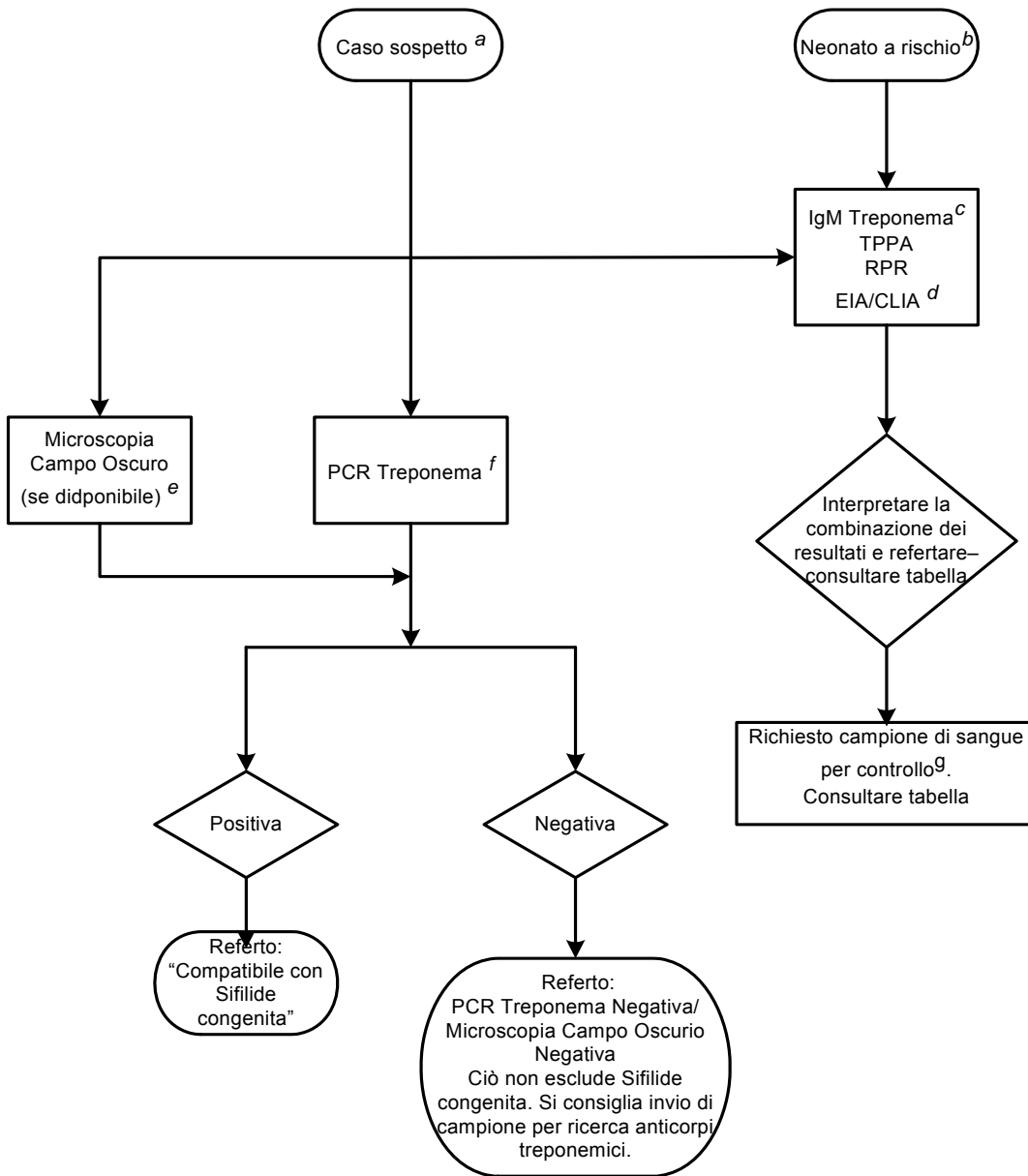
Sierologia *Treponemica* nella Neurosifilide

La maggior parte dei lavori sulla diagnosi sierologica della sifilide è stata effettuata utilizzando la VDRL come test non *treponemico* su LCR. Tuttavia, i cambiamenti nella pratica di laboratorio evidenziano che ora è più comunemente usata la RPR. Nel Regno Unito i test raccomandati per studiare la neurosifilide sono i saggi TPPA e RPR su LCR.

- Per il LCR la RPR è un test a ridotta sensibilità per la neurosifilide risultando positiva solo in circa il 50% dei casi^{13,18}. Modificando la procedura del metodo RPR diluendo l'antigene, come avviene per la VDRL su LCR, che considera la sua minore concentrazione degli anticorpi, si può migliorare la sensibilità della RPR su LCR¹⁸. In assenza di prove di contaminazione del campione con sangue, una RPR positiva su LCR è diagnostica per neurosifilide¹³
- Il TPPA su LCR è sensibile nella diagnosi di neurosifilide, ma manca di specificità. Nella neurosifilide il titolo TPPA è di solito > 640 ¹³. Quando è presente un sospetto clinico è comunque improbabile che un risultato TPPA negativo possa escludere la neurosifilide¹⁹
- La PCR per *Treponema* ha un ruolo nella conferma della neuro sifilide, ma risulta avere una sensibilità inferiore al 50%²⁰

Dopo il trattamento della neurosifilide, qualsiasi pleiocitosi del LCR dovrebbe essere diminuita in sei mesi e il LCR dovrebbe normalizzarsi in due anni (tranne nei casi di test anticorpali *treponemici* specifici persistentemente positivi)¹³.

Sifilide Congenita Precoce^{IV}



Note a Piè pagina a Sifilide Congenita Precoce

- a. Bambino sintomatico con i fattori di rischio che suggeriscono possibilità di sifilide congenita. La sifilide congenita precoce si manifesta entro due anni dalla nascita. I sintomi possono includere: secrezione nasale sierematica, ragadi periorali, epatomegalia e ittero, cataratta, ritardo di crescita, eruzioni cutanee, macchie mucose e condilomi piani.
- b. Madre sieropositiva per gli anticorpi treponemici, o nota per aver avuto la sifilide in un certo periodo. Si noti che quando la sifilide materna è acquisita nel periodo avanzato della gravidanza, gli anticorpi potrebbero non essere presenti alla nascita nella madre o nel bambino²¹. Si consiglia di prelevare sangue alla madre e contemporaneamente comparare i risultati a quelli del siero del bambino.
- c. Sui campioni di volume ridotto il test treponemico per IgM dovrebbe essere prioritario se non è disponibile un campione materno per il test in parallelo.
- d. Può essere monitorato il titolo del TPPA per verificare nel tempo la diminuzione nei non infetti.
- e. Campioni idonei per la microscopia in campo oscuro includono tamponi per secrezione e lesioni nasali. I risultati microscopici in campo oscuro dovrebbero essere verificati con un altro metodo (sierologia o PCR).
- f. La PCR per *Treponema* è disponibile in alcuni centri (in alcuni come parte di una PCR multiplex), ma la validazione dei risultati sui campioni nella sifilide congenita è limitata. Campioni idonei includono tamponi da lesione, secrezione nasale o aspirato nasofaringeo, sangue con EDTA e LCR.
- g. EIA o CLIA treponemici possono essere utilizzati per confermare la presenza di anticorpi materni.

Commenti al Referto per Sifilide Congenita Precoce^{iv}

	IgM ⁱ	RPR ⁱⁱ	TPPA ⁱⁱⁱ	Interpretazione
A	Positive	Negativa	Negativa	<p>Se la madre ha acquisito sifilide a gravidanza inoltrata: 'Compatibile con sifilide congenita. Si consiglia ripetere per confermare, e inviare campioni per PCR treponemica'.</p> <p>In altre situazioni: 'Nessuna evidenza risolutoria per sifilide congenita. La reattività IgM è probabilmente falsa. Ripetere per confermare il dato. Verificare gli anticorpi treponemici materni.'</p> <p>Considerate la PCR treponemica, e/o la microscopia in campo oscuro su campioni idonei.</p>
B	Positive	Positiva con titolo RPR ≥ 4 volte rispetto al titolo materno ^{iv,v}	Positiva a qualsiasi titolo	<p>'Compatibile con sifilide congenita. Si consiglia ripetere per conferma'.</p> <p>(Se confermata ripetere RPR per monitorare la risposta al trattamento).</p> <p>Considerate PCR treponemica, e/o la microscopia in campo oscuro su campioni idonei.</p>
C	Positive	Positiva con titolo < 4 volte a quello materno ^{iv}	Positiva a qualsiasi titolo	<p>'Compatibile con sifilide congenita ma non risolutivo. Si consiglia nuovo invio di campione di sangue per esami sierologici'.</p> <p>Considerate PCR treponemica, e/o la microscopia in campo oscuro su campioni idonei.</p>
D	Negative	Negativa	Negativa	<p>'Nessuna evidenza sierologica di sifilide congenita.'</p> <p>Valutare probabile rischio, in quanto il bambino potrebbe essere sieronegativo se l'infezione materna è stata acquisita a gravidanza inoltrata.</p>
E	Negative	Positiva con titolo ≥ 4 volte di quello materno ^{iv,v}	Positiva a qualsiasi titolo	<p>'Compatibile con sifilide congenita. Si consiglia ripetere per conferma'</p> <p>Considerate PCR treponemica, e/o a microscopia in campo oscuro su campioni idonei.</p>

F	Negative	Positiva con titolo <4 volte quello materno ^{iv}	Positiva a qualsiasi titolo	'Questo anticorpo è probabilmente di origine materna. Si consiglia di ripetere a intervalli per monitorare i cambiamenti dei titoli, o fino a quando le prove diventano negative. Gli accertamenti suggeriscono intervalli di 3 mesi fino a risultato negativo.'
G	Negative	Positiva con titolo <4 volte quello materno ^{iv}	Negativa	'Nessuna evidenza sierologica di sifilide congenita.' Ulteriore interpretazione dipende dai risultati degli anticorpi treponemici totali con l'EIA e/o dai risultati sierologici materni ^{iv} . Se EIA è negativo, ripetere RPR e se si conferma reattività refertare come "Probabile RPR falsa positiva. Ripete ad intervalli di tre mesi fino a risultato negativo" Se EIA è positivo, refertare come: 'Questo anticorpo è probabilmente di origine materna. Consigliare di ripetere ad intervalli per monitorare il cambiamento del titolo o fino a risultato negativo. Si consiglia di verificare ad intervalli di 3 mesi fino a risultato negativo.'
H	Negative	Negativa	Positiva	'Nessuna evidenza sierologica di sifilide congenita.' L'ulteriore interpretazione dipende dai risultati degli anticorpi treponemici totali con EIA e/o dai risultati sierologici materni ^{iv} : Se l'EIA è negativo, refertare come 'Probabile TPPA falsamente positiva' Se l'EIA è positivo refertare come: 'Questo anticorpo è probabilmente di origine materna. Consigliare di ripetere a intervalli per monitorare il cambiamento del titolo o fino a risultato negativo. Si consiglia di verificare a intervalli di 3 mesi fino a risultato negativo.'

Note a Piè pagina Riguardanti la Refertazione della Tabella per Sifilide Congenita

- i. Le IgM sono generalmente rilevate utilizzando un EIA μ -cattura, ma anche i test IgM immunoblot o IgM-FTA-abs possono essere idonei. Si noti che tutti i test IgM sono suscettibili a falsa reattività, come a falsa negatività; pertanto i risultati devono sempre essere interpretati con cautela e in associazione con il TPPA /TPHA, con i risultati RPR e con quelli della sierologia materna.
- ii. L'RPR è il test non treponemico preferito in quanto è più sensibile della VDRL per la diagnosi di sifilide congenita.
- iii. Il TPHA può essere utilizzato come alternativa al TPPA. Non sono disponibili risultati per valutare l'uso del test di agglutinazione automatizzato quale il TPLA.
- iv. Controlli sequenziali e comparativi della madre e del bambino dovrebbero essere eseguiti nello stesso laboratorio utilizzando le stesse prove.
- v. Una differenza di quattro volte (o superiore) del titolo RPR ha elevata sensibilità, ma scarsa specificità per la diagnosi della sifilide congenita.

6 Notifica al PHE^{22,23} o Equivalente²⁴⁻²⁷

Le Norme di Denuncia del 2010 rendono obbligatorio ai laboratori diagnostici di denunciare alla Public Health England (PHE) tutti i casi nei quali si identificano gli agenti causali elencati nella Scheda 2 della Direttiva. Le denunce devono pervenire per scritto, su carta o per via elettronica, entro sette giorni. I casi urgenti devono essere notificati il più presto possibile verbalmente: si raccomanda entro le 24 ore. Questi stessi devono essere in seguito denunciati in forma scritta entro sette giorni.

Secondo la Notification Regulations 2010 il laboratorio ricevente la notifica è l'ufficio locale della PHE. Se il caso è già stato notificato da un professionista medico abilitato, al laboratorio diagnostico è ancora richiesta la denuncia del caso qualora si riscontrino evidenze d'infezione imputabili ad agenti causali soggetti a tale disposizione.

La denuncia secondo la Direttiva dell'Health Protection (Notification) Regulations 2010 non sostituisce l'informazione volontaria alla PHE. La maggior parte dei laboratori del NHS segnala spontaneamente alla PHE gran parte delle diagnosi di laboratorio sostenute da vari agenti eziologici e molte sezioni della PHE hanno definito accordi con i laboratori locali per segnalazioni urgenti di alcuni tipi d'infezione. Queste iniziative devono continuare.

Nota: La linea guida dell'Health Protection Legislation Guidance (2010) include la segnalazione per Human Immunodeficiency Virus HIV & Sexually Transmitted Infections STIs, Healthcare Associated Infections e HCAs e Creutzfeldt–Jakob disease CJD da includere nel 'Notification Duties of Registered Medical Practitioners', e non al 'Notification Duties of Diagnostic Laboratories'.

<https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england/about/our-governance#health-protection-regulations-2010>

Sono vigenti altre disposizioni in [Scotland](#)^{24,25}, [Wales](#)²⁶ and [Northern Ireland](#)²⁷.

Traduzione a cura di Roberto Rescaldani, già primario del Laboratorio di Microbiologia e Virologia A.O. San Gerardo dei Tintori - Monza.

Collaboratori: Roberto Rossetti, già Primario del Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Civile di Pistoia ASL 3
Monica Raggi, Dirigente di primo livello del Laboratorio di Microbiologia e Virologia A.O. San Gerardo dei Tintori di Monza
I testi originali e le traduzioni sono disponibili sul Web APSI - www.apsi.it - Webmaster Sergio Malandrini, Dirigente di primo livello del Laboratorio di Microbiologia e Virologia A.O. San Gerardo dei Tintori di Monza

Bibliografia

1. Mitja O, Asiedu K, Mabey D. Yaws. *Lancet* 2013;381:763-73.
2. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potocnik M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:1581-93.
3. Heymans R, van der Helm JJ, de Vries HJ, Fennema HS, Coutinho RA, Bruisten SM. Clinical value of *Treponema pallidum* real-time PCR for diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol* 2010;48:497-502.
4. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:1-21.
5. Steen R. Eradicating chancroid. *Bull World Health Organ* 2001;79:818-26.
6. Sethi G, Allason-Jones E, Richens J, Annan NT, Hawkins D, Ekbote A, et al. Lymphogranuloma venereum presenting as genital ulceration and inguinal syndrome in men who have sex with men in London, UK. *Sex Transm Infect* 2009;85:165-70.
7. Obermeier, M, Miller, S, Klima, H et al. 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID): Comparison of two fully automated serologic tests for Lues antibodies. Available at http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=144283&XNSPRACHE_ID=2&XNKONGRESS_ID=161&XNMASKEN_ID=900. 2012.
8. British Association for Sexual Health and HIV, Medical Foundation for AIDS & Sexual Health. Standards for the management of sexually transmitted infections (STIs). 2010.
9. UK National Screening Committee. Infectious Diseases in Pregnancy Screening Programme: Handbook for Laboratories. 2012. p. 1-29.
10. Manavi K, Young H, McMillan A. The sensitivity of syphilis assays in detecting different stages of early syphilis. *Int J STD AIDS* 2006;17:768-71.
11. Young H, Pryde J, Duncan L, Dave J. The Architect Syphilis assay for antibodies to *Treponema pallidum*: an automated screening assay with high sensitivity in primary syphilis. *Sex Transm Infect* 2009;85:19-23.
12. Egglestone SI, Turner AJ. Serological diagnosis of syphilis. PHLIS Syphilis Serology Working Group. *Commun Dis Public Health* 2000;3:158-62.
13. Kingston M, French P, Goh B, Goold P, Higgins S, Sukthankar A, et al. UK National Guidelines on the Management of Syphilis 2008. *Int J STD AIDS* 2008;19:729-40.
14. McMillan A, Young H. Qualitative and quantitative aspects of the serological diagnosis of early syphilis. *Int J STD AIDS* 2008;19:620-4.
15. Marra C. Neurosyphilis. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, editors. *Infections of the central nervous system*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 649-57.
16. Wohrl S, Geusau A. Neurosyphilis is unlikely in patients with late latent syphilis and a negative blood VDRL-test. *Acta Derm Venereol* 2006;86:335-9.
17. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, Eaton M, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004;189:369-76.

18. Marra CM, Tantalo LC, Maxwell CL, Ho EL, Sahi SK, Jones T. The rapid plasma reagin test cannot replace the venereal disease research laboratory test for neurosyphilis diagnosis. *Sex Transm Dis* 2012;39:453-7.
19. Harding AS, Ghanem KG. The performance of cerebrospinal fluid treponemal-specific antibody tests in neurosyphilis: a systematic review. *Sex Transm Dis* 2012;39:291-7.
20. Gayet-Ageron A, Lautenschlager S, Ninet B, Perneger TV, Combescure C. Sensitivity, specificity and likelihood ratios of PCR in the diagnosis of syphilis: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2013;89:251-6.
21. Dorfman DH, Glaser JH. Congenital syphilis presenting in infants after the newborn period. *N Engl J Med* 1990;323:1299-302.
22. Public Health England. Laboratory Reporting to Public Health England: A Guide for Diagnostic Laboratories. 2013. p. 1-37.
23. Department of Health. Health Protection Legislation (England) Guidance. 2010. p. 1-112.
24. Scottish Government. Public Health (Scotland) Act. 2008 (as amended).
25. Scottish Government. Public Health etc. (Scotland) Act 2008. Implementation of Part 2: Notifiable Diseases, Organisms and Health Risk States. 2009.
26. The Welsh Assembly Government. Health Protection Legislation (Wales) Guidance. 2010.
27. Home Office. Public Health Act (Northern Ireland) 1967 Chapter 36. 1967 (as amended).