



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

**Ghid național de conduită a
infecțiilor cu transmitere sexuală**

2015

**Aprobat la ședința Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
din 15.01.2015, proces verbal nr. 1**

**Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.68 din 31 ianuarie 2015
Cu privire la aprobarea Ghidului național de conduită a
infecțiilor cu transmitere sexuală**

Elaborat de colectivul de autori:

Mircea Bețiu d.ș.m., conferențiar universitar, șef catedră Dermatovenerologie, decan
facultatea Medicină nr.2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”,
Viorel Calistru vice-director, IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile;
Vasile Morcov vice-director, IMSP Dispensarul Municipal Dermatovenerologic

Recenzenți oficiali:

Lucia Pîrțînă Coordonator Național al Programului național de prevenire și control al
infecției HIV/SIDA/ITS
Alexandru Coman Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
Maria Cumpănă Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate

Introducere.....9

ASPECTE DE PROCEDURĂ

Organizarea consultației pentru infecțiile cu transmitere sexuală.....	11
Procedura de testare la infecția HIV.....	16

CONDUITA INFECȚIILOR SPECIFICE

Conduită în sifilis.....	26
Conduită în gonoree.....	45
Conduita infecției cu <i>Chlamydia trachomatis</i>	49
Conduita trichomoniazei urogenitale.....	57
Conduita herpesului genital.....	61
Conduita condiloamelor acuminate (verucilor ano-genitale).....	69
Conduita scabiei.....	80
Conduita ftiriazeei (<i>Pediculosis pubis</i>).....	84

CONDUITA SINDROMALĂ

Conduită uretritei.....	85
Conduita balanopostitei.....	93
Conduita secreției (leucoreei) vaginale.....	102
Conduita afecțiunilor genito-ulcerative tropicale.....	109
Conduita bolii inflamatorii pelviene și a perihepatitei.....	116
Conduita orho-epididimitei și a edemului scrotal acut.....	121
Conduita artritei reactive dobândite pe cale sexuală.....	129

Introducere

Infecțiile cu transmitere sexuală (ITS) sunt unele din cele mai comune cauze de îmbolnăvire a populației de vârstă tânără, având consecințe negative majore asupra sănătății și potențialului reproductiv al comunității. Implicațiile sociale și economice ridică ITS la rangul problemei de sănătate publică.

Pandemia HIV/SIDA, punând în evidență imperativul transmiterii sexuale a maladiei, a influențat în mod direct conștientizarea corelației directe între creșterea ITS și răspândirea mondială a infecției HIV. S-a demonstrat că atât ITS care produc leziuni eroziv/ulcerative, cât și cele care nu produc asemenea leziuni cresc semnificativ riscul transmiterii sexuale a infecției HIV. Astfel, este recomandabilă testarea pentru sifilis și consilierea și testarea pentru infecția HIV pentru toți pacienții care solicită consultație pentru ITS. Consilierea în problemele ITS (inclusiv infecția HIV) este axată și pe prezentarea modalităților de prevenire a acestor infecții. Acordarea de îngrijiri medicale adecvate cazurilor de ITS rămâne cel mai important element în controlul răspândirii acestora întrucât previne apariția complicațiilor, sechelelor și reduce transmiterea în colectivitate.

Cele mai cunoscute și utilizate ghiduri de conduită a ITS sunt:

1. Ghidurile ITS ale Uniunii Internaționale de Combatere a Infecțiilor Transmise Sexual (IUSTI), 2008-2013.
2. Ghidul de Conduită a Infecțiilor cu Transmitere Sexuală al Organizației Mondiale a Sănătății, 2004.
3. Ghidul ITS al Centrelor de Control al Maladiilor din SUA (CDC), 2010.
4. Ghidurile Naționale ale Regatului Unit pentru Conduita ITS, 2006-2013.

Organizația Mondială a Sănătății recomandă aderarea la aceste ghiduri cu eventuale adaptări, care să țină seama de situația epidemiologică actuală și de sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor *N.gonorrhoeae* și *H.ducreyi* din diferite zone geografice.



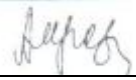

Materialul din acest Ghid Național de conduită a ITS este structurat și se bazează integral pe recomandările cuprinse în ghidurile menționate mai sus, care sunt destul de asemănătoare, acestea fiind redactate de comisii de experți, care au analizat sistematic și integrat datele științifice existente de cea mai bună calitate

din literatură conform metodologiei internațional acceptate pentru redactarea ghidurilor de practică medicală. Având în vedere că metodologia de elaborare a Ghidului Național de conduită a ITS, propusă de Societatea de Dermatologie din Republica Moldova, care este succesoarea Asociației medicilor „Dermato-cosmed” din Republică Moldova, este similară cu cea aplicată în elaborarea ghidurilor internaționale menționate mai sus, Comisia de Dermatovenerologie a Ministerului Sănătății a *aprobat prin consens* Ghidul Național de conduită a infecțiilor cu transmitere sexuală, ediția II, 2015.

Lista persoanelor care au participat la elaborarea Ghidului

Numele	Funcția deținută
Mircea Bețiu	d.ș.m., conferențiar universitar, șef catedră Dermatovenerologie, decan facultatea Medicină nr.2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Viorel Calistru	vice-director, IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile;
Vasile Morcov	vice-director, IMSP Dispensarul Municipal Dermatovenerologic

Ghidul a fost discutat, aprobat și contrasemnat

Denumirea instituției	Persoana responsabilă - semnătura
Comisia de Specialitate a MS în Dermatovenerologie	
Agenția Medicamentului	
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	

ASPECTE DE PROCEDURĂ

ORGANIZAREA CONSULTAȚIEI PENTRU INFECȚIILE CU TRANSMITERE SEXUALĂ

Notă

Ghidul nu substituie sau abrogă actele normative în vigoare ale Ministerului Sănătății din Republica Moldova și va fi aplicat în conformitate cu alte ghiduri cu privire la infecții specifice și sindroame.

PERSONAL / CADRE

Consultarea pentru infecțiile cu transmitere sexuală (ITS) poate implica resurse umane din anumite domenii:

- Administrativ
- De *nursing* (îngrijire)
- Medical – diverse domenii, inclusiv: dermatovenerologie / medicină genito-urinară, ginecologie, urologie, medicină internă / de familie, etc. De asemenea, în cazul unei presupuse violențe sexuale, aspectele legale vor cere implicarea medicilor legiști calificați
- De laborator
- Alt personal responsabil pentru contactarea / notificarea partenerilor și pentru efectuarea intervențiilor respective de promovare a sănătății.

ASPECTE ORGANIZAȚIONALE

Vor fi luate în considerație următoarele aspecte:

- Colectarea și înregistrarea informației ce ține de pacient pentru a permite urmărirea cazului în cadrul sistemului clinic și pentru a asigura legătura corectă între rezultatele investigațiilor cu persoana în cauză, de exemplu – numele, data nașterii, informația de contact (adresa, numărul telefonului), medicul de familie
- Financiar – asistența (inclusiv și medicamentele prescrise) ar putea fi: totalmente gratuită (asigurarea medicală obligatorie garantată de stat); în bază de subsidii și reambursată de asigurarea privată; în baza serviciilor cu plată.

ASPECTE ETICE

Vor fi luate în considerație următoarele aspecte:

- Confidențialitatea este foarte importantă pentru persoanele care se adresează cu privire la o ITS suspectată. Instituțiile medicale trebuie să posede politici clare cu privire la confidențialitate, care să fie înțelese de toți lucrătorii. Pacienții trebuie să cunoască limitele confidențialității
- Examinarea, investigarea și conduita acestor persoane va fi efectuată doar cu consimțământul informat al individului în cauză. Aceasta va necesita furnizarea către persoana în cauză a informației respective despre posibilele beneficii și riscuri, fiind prezentată într-o formă potrivită. Dacă acest lucru nu este posibil,

ca în cazul copiilor și a pacienților cu incapacitate mintală, atunci intervențiile respective vor fi efectuate doar în cazul beneficiului direct pentru persoana în cauză.

Notă

Aspectele etice, așa cum au fost elucidate mai sus, vor fi în mod inevitabil afectate de sistemul legal, standardele etice profesionale și normele culturale. Republica Moldova a aderat la Convenția Consiliului Europei asupra Drepturilor Omului și Biomedicină, care garantează drepturile pacienților la consimțământul informat (articolele 5 și 6) și la confidențialitate (articolul 10), cu admiterea concomitentă a faptului, că uneori ar putea fi necesară constrângerea acestor drepturi “în interesul securității publice, pentru prevenirea crimei, pentru protecția sănătății publice sau pentru protecția drepturilor și libertăților altora” (articolul 26).

ANAMNEZA

Va include:

- Diagnosticul de ITS în antecedente
- Anamneza sexuală, care va include: detalii cu privire la relațiile sexuale recente; tipul de contact sexual practicat; precum și dacă metodele de barieră au fost utilizate în mod corect de fiecare dată
- Simptomele și diagnosticul partenerului (partenerilor) sexuali / habituali
- Anamneza medicală generală
- Folosirea curentă a medicamentelor (inclusiv folosirea recentă a preparatelor antimicrobiene)
- Alergiile cunoscute la medicamente
- Factorii de risc specifici pentru contractarea infecției HIV și a hepatitelor virale B și C
- Adăugător la femei: anamneza obstetricală, menstruală, contraceptivă și, în cazuri relevante, date cu privire la *screening*-ul (triajul) citologic cervical.

INDICAȚII PENTRU EFECTUAREA EXAMINĂRILOR LA ITS ȘI SCREENING

- Diagnosticul unei ITS, inclusiv: veruci ano-genitale; molluscum contagiosum genital / perigenital; scabie; pediculoză pubiană; infecție HIV; hepatită virală B
- Comportamentul de risc pentru ITS, în special contact sexual neprotejat cu: partener sexual nou recent; parteneri sexuali multipli; partener cu presupuse relații sexuale cu alte persoane; partener recent diagnosticat cu ITS; partener cu simptome care sugerează ITS (vezi mai jos)
- Implicarea în activitate sexuală comercială (prostituție), fie în calitate de prestator sau de client
- Afirmarea abuzului sau violului sexual
- Simptome sau semne clinice care sugerează o posibilă ITS:

La femei:

- Simptome ale tractului genital superior care sugerează posibile infecții pelviene: durere pelviană; dereglări menstruale; dispareunie; dureri urinare
- Secreție vaginală și/sau uretrală patologică.

La bărbați:

- Secreție uretrală
- Disurie
- Balanită circinată
- Durere testiculară.

La ambele sexe:

- Ulcerație genitală
- Durere sau secreție rectală (asociată cu un istoric de raport sexual anal receptiv)
- Artrită mono- sau oligo-articulară
- Conjunctivită.
- Raport sexual cu persoana care manifestă oricare dintre simptomele / sindroamele descrise mai sus
- Planificarea unei intervenții / manipulări instrumentale cervicale la femei, în special inducerea avortului, de asemenea înainte de inserarea dispozitivului intra-uterin sau la planificarea fertilizării *in vitro*.

EXAMINAREA CLINICĂ

Va include:

- Examinarea regiunii ano-genitale la bărbați și femei
- Examinare cu specule vaginale la femei
- Examinarea bimanuală la femei în cazul prezenței simptomelor tractului genital superior (vezi mai sus)
- Proctoscopia la bărbați și femei, atunci când este sugerată de simptome sau anamneză sexuală
- La necesitate, în prezența simptomelor, se va efectua și examinarea altor sisteme, în special a tegumentelor și mucoaselor vizibile.

INVESTIGAȚII DE LABORATOR

În mod de rutină toți pacienții vor fi examinați la:

- *Chlamydia trachomatis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- Sifilis
- Infecție HIV.

La indicația simptomelor, anamnezei sexuale sau examinării clinice, pentru:

- Vaginoză bacteriană
- *Candida albicans*
- *Trichomonas vaginalis*
- Herpes genital
- Scabie

- Șancroid
- Limfogramulom venerian
- Granulom inghinal
- Infecție cu papilomavirusul uman (HPV), în special pentru tipurile oncogene
- Hepatită virală B și C.

Nota:

Deciziile asupra spectrului de investigații vor fi influențate și de:

- Datele epidemiologice locale
- Posibilitățile clinicii.

DIAGNOSTIC ȘI PREVENIRE

- Diagnosticul de laborator este important pentru:
 - depistarea infecțiilor asimptomatice
 - stabilirea diagnosticului etiologic
 - administrarea tratamentului adecvat, în mod special bazat pe sensibilitate la preparatele antimicrobiene
 - efectuarea dispensarizării (supraveghere post-tratament) și a testului de vindecare
 - furnizarea datelor epidemiologice pentru agențiile de sănătate publică.
- Ar putea fi posibil de a stabili diagnosticul confirmat microbiologic în timpul consultației primare prin utilizarea microscopiei sau a altor tehnologii de diagnosticare rapidă
- Pacienților li se va oferi o explicație potrivită și adecvată a diagnosticului și vor avea posibilitatea de a pune întrebări
- Oricând va fi posibil, explicațiile vor fi fortificate de informații calitative în formă scrisă (buletine informaționale)
- Diagnosticul de ITS reprezintă o oportunitate de a promova modul sănătos de viață pentru a reduce pe viitor probabilitatea unei infecții repetate cu ITS.

TRATAMENTUL

- Trebuie administrat în timpul consultației primare atunci când:
 - Diagnosticul poate fi stabilit în timpul acestei vizite
 - Este indicat tratamentul epidemiologic (preventiv, profilactic) în urma diagnosticului stabilit la partenerul sexual
- Când este posibil, de preferat tratamentul administrat în clinică sub formă de terapie “minut” (terapie într-o singură doză) și sub supravegherea personalului medical, făcând astfel maximală complianța (gradul de conformare) cu tratamentul prescris
- Pacienții vor fi informați despre necesitatea de a evita contactele sexuale neprotejate atât cât există posibilitate reală de a transmite infecția sau de a se reinfecta

- O îngrijire specială va fi oferită femeilor însărcinate sau care alăptează, precum și acelor paciente a căror sarcină nu poate fi exclusă cu siguranță.

NOTIFICAREA (INFORMAREA, ÎNȘTIINȚAREA) PARTENERULUI

- Va fi întreprinsă în toate cazurile de ITS confirmată (teste pozitive pentru sifilis, etc.)
- Identificarea partenerului care urmează a fi înștiințat se va baza pe datele cunoscute despre eventuala perioadă de incubație și pe anamneza sexuală
- Înștiințarea poate fi făcută de către un lucrător medical sau de către pacientul în cauză
- Se va conforma normelor legale și celor de etică profesională.

DISPENSARIZAREA (SUPRAVEGHEREA POST-TRATAMENT)

- Va fi luată în considerație în toate cazurile
- Poate fi efectuată în diverse moduri, de exemplu, vizită repetată la medic
- Ar putea fi indicată din următoarele considerente:
 - Pentru a informa pacientul despre rezultatele investigațiilor de laborator
 - Pentru a verifica complianța cu tratamentul prescris
 - Pentru a întreba despre posibile efecte adverse ale tratamentului
 - Pentru a stabili rezultatul tratamentului, inclusiv necesitatea de a efectua “testele de vindecare”
 - Pentru a supraveghea notificarea partenerului
 - Pentru a fortifica mesajele de promovare a sănătății.

ASPECTE DE PROCEDURĂ

PROCEDURA DE TESTARE LA INFECȚIA HIV

INTRODUCERE

Testarea la infecția HIV a fost introdusă în 1985, inițial ca o măsură de control al sângelui pentru prezența HTLV-3, numit mai târziu *human immunodeficiency virus* - HIV (virusul imunodeficienței umane, în continuare HIV). Testarea la HIV este definită ca o procedură serologică de depistare a anticorpilor pentru HIV (sau antigenului HIV/HIV-ARN) la persoana individuală, în cazuri recomandate de instituțiile de sănătate sau la cererea individului.

Testarea la HIV rămâne una din cele mai importante măsuri, pe care orice societate o poate oferi în efortul de combatere a infecției HIV, atât la nivel particular individual, cât și la nivel global social.

Avansarea recentă în tratamentul maladiei cu HIV fortifică așteptările pentru o terapie antiretrovirală de eficacitate înaltă. Oricum, indiferent cum vor evolua recomandările pentru inițierea tratamentului antiretroviral pe viitor, diagnosticul precoce al infecției HIV rămâne preferabil unui diagnostic tardiv.

Confidențialitatea și consilierea (sfătuirea) înainte și după testare trebuie să fie o parte integrală a procedurii de testare, consimțământul informat urmând să fie obținut înainte de efectuarea testului.

Scopurile principale ale testării sunt:

- De a identifica persoanele HIV-infectate pentru intervenții clinice sau cu scop de *screening*
- De a promova consilierea pre- și post-testare pentru persoanele HIV-negative, având în vedere riscul de transmitere a HIV infecției, și pentru persoanele HIV- pozitive, pentru a reduce transmiterea virusului altor persoane
- De a iniția notificarea (informarea) partenerilor pentru consilierea lor și referirea la serviciile medico-profilactice a partenerilor persoanelor HIV- pozitive.

INDICAȚII PENTRU TESTAREA LA HIV

Testarea la HIV cu scop diagnostic

- Testarea la HIV a persoanelor care pot prezenta simptome sau semne clinice de infecție HIV. Deși puține, sunt simptome considerate sugestive pentru infecția HIV. În orice caz, unele simptome și semne clinice pot influența clinicianul să considere posibilitatea unei infecții HIV primare, așa ca febra, limfadenopatia, erupția cutanată, ulcerațiile membranelor mucoase, mialgiile sau artralgiile. În asemenea situații testarea sângelui pentru antigenul HIV p24 sau HIV-ARN este utilă pentru stabilirea unui diagnostic rapid, deși este necesar de realizat, că un rezultat HIV-ARN slab-pozitiv (<10 000 copii/ml) poate fi interpretat ca o

reacție fals-pozitivă. Supravegherea evoluției nivelului anticorpilor HIV este indicată în toate cazurile

- Alte simptome mai tardive pot și ele influența pacientul să caute atenția medicală, iar unele semne clinice pot fi observate de lucrătorii medicali în timpul consultațiilor sau spitalizării. Totuși, majoritatea persoanelor HIV-infectate nu prezintă nici un simptom.

Istoricul natural al infecției HIV include atât timpul înainte de debutul maladiei HIV simptomatice cu toate semnele și simptomele în funcție de unele caracteristici individuale ale pacientului (vârstă, sex, ereditate, stare anterioară a sănătății, timpul parcurs de la contaminare, modul de infectare, etc.), cât și caracteristicile virusului (tipul virusului, este producător de sinticiu sau nu, încărcătură virală și nivelul limfocitelor CD4 la persoana în cauză, a fost administrat tratamentul antiviral sau nu, etc.). Descrierea detaliată a tuturor acestor eventuale considerente este scopul acestui ghid.

Testarea voluntară la HIV

Când persoanele se cred că ar fi fost expuse la HIV, testarea la HIV este oferită la adresarea acestora sau li se propune de un lucrător medical.

Testarea la HIV trebuie oferită următoarelor categorii:

- Persoanele cu parteneri sexuali multipli
- Persoanele care se adresează sau fac un tratament pentru o infecție cu transmitere sexuală (ITS), în particular la diagnosticarea unei ITS, dobândirea căreia este asociată cu un risc crescut de transmitere a infecției HIV (ex.: istoric de raporturi sexuale neprotejate)
- Prezența unei forme atipice de ITS (ex.: herpes cronic anogenital ulcerativ)
- Răspunsul insuficient la terapia altor ITS
- Persoanele cu antecedente de utilizare a drogurilor intravenoase (IV)
- Partenerii tuturor celor menționați mai sus cu includerea celor declarați și de parteneri
- Persoanele venite sau întoarse din zone endemice HIV/SIDA, care au cerut un examen la ITS, precum și partenerii acestora
- Lucrătorii medicali și alte persoane care au fost expuse accidental la lichide biologice, care pot conține sau nu virusul HIV, așa ca sânge, lichid care conține sânge vizibil sau alte lichide ori țesuturi potențial contagioase, cum ar fi sperma și secrețiile vaginale, precum și la înțepare cu ace medicale sau la inoculare pe membranele mucoase sau pielea traumatizată
- Persoanele / pacienții care au fost victime ale violului sau abuzului sexual
- Persoanele care au avut raport sexual cu o persoană diagnosticată HIV-pozitiv, ulterior fiind indicată profilaxia post-expunere (PPE) cu medicamente antiretrovirale
- Persoanele care au făcut transfuzii de sânge sau cu alte produse sanguine netestate la anticorpii HIV (în majoritatea țărilor înainte de anul 1985).

SCREENING-ul (triajul)

Screening-ul se referă la îndeplinirea testului diagnostic la persoanele asimptomatice și are ca scop diagnosticul precoce, care conduce la atenuarea evolutivă și oprește răspândirea maladiei.

Încă din 1985, când testul HIV a devenit disponibil, principiile de conduită a programelor respective aveau ca scop reducerea transmiterii infecției HIV prin transfuzii de sânge și constatau în testarea la anticorpii HIV a tuturor donatorilor de sânge. Chestionarele scrise înaintea donării avertizau persoanele, care au avut raporturi sexuale neprotejate din momentul ultimei donații de sânge, să se abțină de donație pentru o eventuală perioadă de tăcere diagnostică (vezi mai jos). Acest fapt a adus la o descreștere dramatică a transmiterii HIV infecției prin transfuzii de sânge.

În mod practic *screening*-ul este o aplicare sistematică a testării la HIV pentru următoarele categorii:

- Toți donatorii de sânge, organe, spermă, lapte matern și alt material uman
- Toate femeile însărcinate, în cea mai precoce posibilă perioadă a sarcinii, fie ca parte din programul național de testare sau în plan individual
- Alte grupuri țintă de populație.

Privind grupurile specifice, OMS a stabilit clar în comunicatele despre criteriile pentru programele de testare la HIV, că utilizarea acestor programe trebuie să evite efectele dăunătoare de discriminare.

Printre criteriile care trebuie respectate în orice program de *screening* sunt: validitatea, siguranța, sensibilitatea și specificitatea testului (rezultate în valori pozitive și negative acceptabil previzibile). Testul HIV pozitiv trebuie confirmat, pacientul trebuie înștiințat și luat la evidență, fiindu-i oferit și tratamentul corespunzător la indicație.

LABORATOR

Primul test la HIV a devenit disponibil după identificarea virusului în 1984. Infecția HIV este stabilită prin depistarea anticorpilor la virus sau prin depistarea antigenului viral în testele de depistare a acidului nucleic ori în cultură. Testul standard este depistarea serologică a anticorpilor HIV. Există două tipuri de virus: HIV 1 și HIV 2, care prezintă 40-60% de aminoacizi omologi. HIV 1 se împarte în două grupuri (M și O), iar grupul M se subdivide în subgrupurile de la A la I.

Testele la anticorpii HIV

- ELISA/EIA (testul enzimatic cu imunosorbent). Testul EIA este cel mai pe larg utilizat pentru depistarea anticorpilor IgG la HIV în serul pacientului. Anticorpii HIV ai pacientului se leagă de antigenul HIV standard în prezența unei enzime care conferă culoare unui substrat anterior incolor, sistemul fiind ulterior supus spectrofotometriei. Testul este ieftin și accesibil. Confirmarea unei probe inițial reactive cu un al doilea test, care utilizează antigeni virali și/sau un format de alt tip, se recomandă înainte de a raporta rezultatul pozitiv

- Western blot. Acest test este destinat pentru depistarea anticorpilor tip anti-HIV 1. Suplimentar, testul permite determinarea antigenului specific, la care se referă anticorpii în cauză, printr-un procedeu de electroforeză. Cu toate că criteriile exacte care definesc un test Western blot pozitiv rămân controversate, utilizarea lui este pe larg răspândită pentru confirmarea testelor EIA pozitive, chiar și dacă acesta nu mai este considerat strict necesar. Sensibilitatea și specificitatea depășesc 99,9% pentru combinația unui test *screening* tip EIA și a testului Western blot de confirmare în cazul probelor EIA pozitive.

Testele la antigenii HIV

- Testul la antigenul HIV p-24. În cazurile primare, acest test măsoară cantitatea de proteină virală în stare liberă (p-24) prezentă în ser sau în cultura de țesut supernatant, de asemenea ulterior în cazurile de HIV avansat.

Tehnicile de cultură virală

- Însămânțarea celulelor mononucleare din sângele periferic pentru izolarea HIV 1. Creșterea culturilor de țesut este costisitoare, durează mult, necesită eforturi considerabile, având un succes variabil, astfel procedura nu se utilizează în mod de rutină pentru diagnosticarea infecției.

Reacția de polimerizare în lanț (PCR)

- PCR a fost introdusă spre sfârșitul anilor 1980 și a marcat o avansare importantă în diagnosticarea multor maladii, inclusiv a infecției HIV. Această metodă impunătoare poate amplifica ADN-ul sau ARN-ul țintă, care există în cantități foarte mici în proba cercetată (cum ar fi o copie de HIV la 100 000 de celule), efectuând o serie de cicluri replicative binare
- Problema principală în amplificarea PCR, din ironie, o reprezintă însăși partea forte a testului și anume sensibilitatea incredibilă pe care o manifestă. Din nefericire, contaminarea neintenționată a reagenților sau a ADN-ului țintă poate duce la rezultate fals-pozitive. Totuși, atunci când este folosit corect în laboratoare cu personal calificat, această metodă permite depistarea precoce a infecției înainte de formarea răspunsului serologic
- Măsurarea încărcăturii virale prin metode PCR cantitative a devenit procedura standard pentru depistarea stadiului și monitorizarea efectului terapiei antiretrovirale. De asemenea, aceasta joacă un rol în diagnosticarea infecției primare cu HIV, dar cu anumite precauții (vezi mai sus “Testarea la HIV cu scop diagnostic”).

Precizia

- Cele mai noi și sensibile teste reduc așa numita perioadă de tăcere diagnostică până la 3-4 săptămâni, precizia serologiei actuale la HIV este excelentă, rezultatele fiind categorizate drept pozitive, negative sau suspecte. Criteriile unui test pozitiv sunt testele repetate ELISA pozitive, urmate de un test Western blot pozitiv. Rezultatele suspecte de cele mai multe ori rezultă dintr-un test EIA

pozitiv și o singură fâșie în Western blot, de obicei p-24. Cele mai frecvente cauze ale rezultatelor suspecte sunt seroconversia și reacțiile încrucișate între aloanticorpi sau autoanticorpi

- Pacienții din grupurile cu risc scăzut cu rezultate suspecte aproape niciodată nu sunt infectați cu HIV-1 sau HIV-2. Totuși, un rezultat suspect trebuie urmat de o repetare a testului după 3-12 săptămâni.

Perioada de tăcere (fereastră) diagnostică (*window period*)

- Timpul între momentul de infectare cu HIV și până la seroconversie, de obicei, este mai puțin de 3 luni (vezi mai sus). Rareori, unele cazuri pot manifesta o perioadă de tăcere diagnostică mai îndelungată.

HIV 2

- HIV-2 se întâlnește preponderent în țările Africii de Vest. Antigenii HIV-2 se conțin, de obicei, în testele tip EIA, care vor prezenta rezultate pozitive în cazul persoanelor infectate cu HIV-2.

Testele fals-pozitive la HIV

- Erorile administrative în cadrul clinicii sau a laboratorului (de exemplu: marcarea eronată a specimenului / probei sau a formelor completate) pot cauza eliberarea unui rezultat incorect persoanelor supuse testării la HIV. În acest context, este recomandată practica de a obține o probă repetată de sânge de la toți pacienții manifestați pozitiv în testul la anticorpii HIV, pentru a repeta același procedeu de testare la anticorpii HIV
- Un test HIV fals-positiv subînțelege o combinație a testelor pozitive EIA cu testul Western blot. În *screening*-ul populației cu o prevalență joasă HIV se manifestă o rată de teste fals-pozitive de 0,0004-0,0007%
- Cea mai răspândită cauză a testului fals-positiv este vaccinarea. Totuși, cazuri singulare au fost atribuite lupusului eritematos de sistem și maladiilor renale terminale
- *Screening*-ul pacienților cu teste HIV-ARN în plasmă pot de asemenea rezulta în rezultate fals-pozitive și trebuie confirmate cu teste serologice de rutină.

CONDUITA TESTĂRII LA HIV

Cele mai răspândite motive pentru care se efectuează testarea la anticorpii HIV sunt următoarele:

- Este recomandat de către prestatorul de servicii medicale / medic
- Este cerut de către pacient. La general, testarea trebuie efectuată în toate situațiile când este cerută de către pacient, cu excepția, posibil, a cazurilor testării repetate la HIV ca parte a strategiei de reducere a riscurilor.

Toate testările trebuie efectuate cu consimțământul pacientului și vor fi oferite oportunități pentru testarea anonimă (vezi referirea la prestarea testelor

suplimentare). Oricare procedură de testare la HIV va respecta următoarele principii:

- Confidențialitate
- Consimțământul informat al pacientului
- Consilierea pre- și post-testare.

Confidențialitatea

Confidențialitate între medic și pacient niciodată nu a fost absolută. Totuși, în ceea ce ține de testarea la HIV, confidențialitatea trebuie menținută la nivelul care permite o îngrijire optimală a pacientului și încurajează populația de a solicita testare și consiliere.

Prevederile confidențialității vor depinde întotdeauna de cadrul legal. Acestea trebuie discutate cu pacientul și dacă testarea este refuzată din motive ce țin de confidențialitate, se va oferi testarea anonimă.

Consimțământul informat

- Ca regulă generală, consimțământul pacientului este o cerere de bază pentru tratamentul medical de oricare natură. În caz contrar, este violată integritatea personală și viața privată a pacientului
- Consimțământul informat va fi obținut înainte de efectuarea testului la HIV. Motivul constă în faptul că testarea serologică la HIV este considerată invazivă din cauza consecințelor enorme sub aspecte de discriminare potențială în asigurare, angajare la serviciu, prestare a serviciilor de sănătate și relații personale. Pacientul trebuie informat pe deplin și se va obține un consimțământ explicit referitor la HIV. Un consimțământ general cu privire la tratament nu este considerat suficient pentru a acoperi testarea la anticorpii HIV
- În situații clinice care prezintă indicații pentru testare la HIV și când prestatorul de servicii medicale ajunge la concluzia că ar fi neglijent să se omită testarea la HIV, este de datoria medicului să explice situația pacientului și să precizeze obținerea consimțământului pentru testare, acesta fiind în folosul propriu al pacientului
- Circumstanțele când consimțământul nu poate fi obținut ar putea prezenta o excepție din această regulă. Cea mai mare excepție o prezintă pacientul inconștient, de aceea inapt de a consimți, precum și cunoașterea esențială a statutului pacientului cu HIV ce-i pune nemijlocit viața sau sănătatea în pericol.

Consilierea înainte de testare

În pofida apariției tratamentului cu antiretrovirale foarte active, care a modificat în mod considerabil pronosticul pentru diagnosticul HIV, implicațiile unui test pozitiv la HIV au repercusiuni de proporții.

Consilierea complexă pre- și post-testare a individului reprezintă o pregătire esențială pentru suportarea eficientă a perioadei de testare și imediat după testare. Pe lângă oferirea informației și pregătirea pentru procedurile practice, consilierea

trebuie să folosească această oportunitate pentru prevenirea ITS în general și a infecției HIV în particular.

Componentele consilierii pre-testare

- Obțineți consimțământul informat, preferabil este cel în scris. Discutați prevederile de confidențialitate. Discutați opțiunile pentru testarea anonimă
- Obțineți anamneza, inclusiv privind comportamentul sexual și alte tipuri de comportament cu risc sporit, inclusiv motivul pentru care individul solicită testarea la HIV în momentul dat
- Discutați posibilitatea și implicațiile referitoare la rezultatele pozitive, negative și suspecte
- Asigurați-vă de conștientizarea de către individ a căilor de transmitere pentru HIV, a comportamentului sexual fără risc și a perioadei de tăcere diagnostică
- Asigurați-vă că interlocutorul știe a folosi condomul (prezervativul). În caz de necesitate recurgeți la demonstrații practice pentru ambele sexe.
- Dacă este cazul, discutați reducerea riscului și necesitatea de referire către alte servicii, cum ar fi tratamentul dependenței de droguri, programele de susținere și reducere a noxelor (droguri, alcool), etc.
- Procedura de informare a persoanei despre rezultate trebuie comunicată clar. Încercați să evitați comunicarea rezultatelor atunci când pacientul nu poate beneficia de un suport continuu, de exemplu imediat în ajunul zilelor de odihnă sau a sărbătorilor.
- În baza celor cunoscute despre persoană, adoptați o atitudine realistă, axată pe pacient, orientată către modificarea comportamentului acestuia.

Consilierea după testare

În mod evident, majoritatea testelor la HIV sunt negative. Totuși, există o înțelegere generală precum că vizita în timpul căreia pacientul își află rezultatul poate fi un moment deosebit de potrivit pentru accentuarea unor subiecte discutate în timpul consilierii înainte de testare.

Componentele consilierii post-testare

Când rezultatul este negativ:

- Discutați perioada de tăcere diagnostică și necesitatea de testare repetată pentru cei cu comportament riscant în ultimele 3 luni
- Continuați să accentuați abordarea comportamentală, în special discutând necesitatea schimbărilor în comportamentul privind practicarea sexului riscant sau durabilitatea practicilor sexuale cu risc scăzut
- Consilierea după testare reprezintă o oportunitate pentru referirea persoanelor cu comportament deosebit de riscant la serviciile de prevenire a HIV și altele.

Când rezultatul este suspect (neconcludent):

- Discutați posibilele explicații
- Pentru persoane care raportează comportament cu risc sporit, discutați posibilitatea infecției acute cu HIV și considerați testarea repetată cu utilizarea

PCR la ARN-HIV (sau antigen HIV) pentru o diagnosticare mai rapidă a infecției HIV, în special la femeile gravide care nu au fost testate anterior

- Discutați practicarea sexului și comportamentului cu risc scăzut până la clarificarea definitivă a situației.

Când rezultatul este pozitiv: de obicei pacienții sunt stresați la prima informare despre testul la HIV pozitiv. Ei se confruntă cu serioase obstacole de adaptare, cum ar fi acceptarea posibilității unei vieți mai scurte, suportarea reacțiilor negative din partea semenilor la această boală stigmatizantă, acceptarea unor strategii pentru menținerea sănătății fizice și mintale. O susținere potrivită ar trebui să fie accesibilă în instituția respectivă sau în una de referire, care ar fi adresată implicațiilor comportamentale, psiho-sociale și medicale ale infecției HIV. Vor fi abordate următoarele subiecte:

- Informați individul despre faptul că testul la HIV este pozitiv; așteptați reacția pacientului; fiți înțelegători; copiii vor fi informați de către părinți sau tutore
- Organizați repetarea testului pentru a confirma rezultatul
- Asigurați-vă ca individul a înțeles implicațiile unui test pozitiv
- Discutați problema pe cine individul vrea să informeze despre rezultat, acum sau mai târziu, de exemplu, partenerul (partenerii), prietenii, familia
- Discutați ce se va întâmpla ulterior. Dorește oare individul să discute acest lucru în continuare sau nu?
- Programați o nouă consultație în viitorul apropiat, de exemplu, a doua zi.

Practica arată ca chiar dacă pacientul se aștepta la un rezultat pozitiv, totuși el manifestă o puternică reacție emoțională. Astfel, poate fi util de a amâna furnizarea anumitor informații pentru vizitele ulterioare:

- Informați individul despre opțiunile de tratament. Discutați medicamentele antiretrovirale și accentuați abilitatea lor de alterare în mod favorabil a evoluției maladiei
- Determinați necesitatea susținerii psiho-emoționale sau intervenirii altor servicii, cum ar fi în cazul dependenței de droguri, referiți conform necesității
- Discutați evitarea transmiterii virusului HIV altor persoane. Discutați practicarea sexului fără risc, utilizarea condomului, evitarea folosirii în comun a acelor, etc.
- Discutați necesitatea informării partenerului.

În cazul femeilor seropozitive, există o serie de subiecte care trebuie incluse în discuție cât mai repede:

- Discutați evitarea gravidității
- Discutați necesitatea unei examinări ginecologice
- Discutați implicațiile unei sarcini pe viitor: riscurile pentru copil și necesitatea tratamentului antiretroviral în timpul sarcinii; 15-25% de copii născuți de mame HIV pozitive netratate vor fi infectați cu HIV; tratamentul antiretroviral poate reduce acest risc până la mai puțin de 8% în cazul administrării tratamentului în timpul sarcinii
- În cazul unei sarcini curente, discutați implicațiile (vezi punctul precedent).

PREVEDERILE SUPLIMENTARE DE TESTARE

Testarea anonimă

Atât instituțiile de testare la HIV cu finanțare privată, cât și cele finanțate public trebuie de asemenea să precute, de rând cu testarea ordinară, încorporarea în serviciile sale de rutină și a testării anonime la HIV. Persoanele testate anonim nu sunt obligate să-și dezvăluie numele. Totuși, majoritatea serviciilor vor necesita identitatea persoanei în timpul dispensarizării ulterioare a persoanei cu test pozitiv la HIV.

- Testarea anonimă poate contribui la testarea precoce la HIV și respectiv la o adresare mai precoce pentru serviciile medicale
- Un studiu comparativ a arătat că cei ce preferă testarea anonimă sunt indivizi tineri și solitari, care demonstrează o probabilitate crescută de relații sexuale cu partener nou pe parcursul ultimului an
- Unele studii sugerează că bărbații, care întrețin relații sexuale cu bărbați, sunt mai predispuși să apeleze la testarea HIV, atunci când o pot face anonim.

Testarea rapidă la HIV

Au fost elaborate teste care permit clinicianului efectuarea unui *screening* al probei de sânge și obținerea rezultatelor în mai puțin de 20 de minute. Pacienții cu un rezultat negativ nu necesită o confirmare ulterioară a rezultatului, dar un test pozitiv trebuie confirmat.

- Pacienților care se adresează pentru testare la HIV în cadrul unei clinici de ITS sau a altei instituții li s-ar putea oferi alegerea între testarea la HIV ordinară și un test rapid. Într-o clinica de ITS acest lucru a fost găsit practic și nu a influențat negativ fluxul de pacienți. Consilierea poate fi petrecută în timpul efectuării testului. Acest lucru este cost-eficient
- Atât pentru indivizi, cât și pentru prestatorii de servicii, acceptabilitatea și validitatea acestor teste este foarte înaltă, având o sensibilitate de 100%, specificitate de 99,1-99,5% și o valoare previzibil pozitivă de 87-88%
- Testele rapide la anticorpii HIV permit obținerea rezultatelor și efectuarea consilierii respective rezultatului obținut în ziua vizitei inițiale, aceasta având potențialul de a majora eficiența consilierii și testării la HIV
- Testarea rapidă la HIV ar putea ameliora felul în care beneficiarii potențiali percep serviciul testării precoce la HIV. Comoditatea pentru clienți și prestatorii de servicii medicale ar putea crește prin eliminarea necesității vizitei ulterioare și prin facilitarea deciziei de testare. Această abordare a fost aplicată cu succes nu doar în clinicile ITS, dar și în alte instituții.

Notificarea partenerului / depistarea contactelor

Înștiințarea partenerului sau referirea partenerului reprezintă piatra de temelie a programelor ITS din întreaga lume. Justificarea notificării partenerului reiese din faptul că diagnosticul precoce și tratamentul infecției HIV poate reduce

morbiditatea și mortalitatea și oferă oportunitatea de a reduce comportamentul cu risc sporit.

- Partenerii sexuali și cei care utilizează acele împreună cu persoane HIV-pozitive, precum și cei care au fost sau sunt supuși riscului de a se infecta, trebuie consiliați și testați la anticorpii HIV în mod sistematic.
- Abordările generale utilizate pentru înștiințarea partenerilor atribuiți pacienților HIV-pozitivi:
- Referirea efectuată de pacient. Prestatorul de servicii medicale și pacientul convin că pacientul singur va notifica partenerii săi
- Referirea efectuată de prestatorul de servicii medicale / medic. Prestatorul își dă acordul de a înștiința partenerul / partenerii. Se vor discuta detaliat circumstanțele, în care numele pacientului în cauză va fi dezvăluit, și se va lua în considerație situația profesională, etică și legală în vigoare.

Notificarea cazurilor

- Medicii infecționiști asigură stabilirea diagnosticului final, realizează tratamentul și supravegherea medicală a persoanelor cu infecția HIV/SIDA. Medicii dermatovenerologi sunt implicați în conduita pacienților cu infecția HIV/SIDA în cazul dezvoltării la pacient a afecțiunilor cutanate sau depistării infecțiilor cu transmitere sexuală.
- Toate cazurile de infecție HIV/SIDA, în orice formă, trebuie să fie declarate conform actelor normative în vigoare ale Ministerului Sănătății.
- Notificarea partenerului reprezintă o încercare pentru oricare sistem de ocrotire a sănătății. Atitudinea față de oamenii cu risc sporit pentru HIV, valorile sociale, capacitatea de a comunica și măsura în care pacientul are încredere în sistem, sunt factorii cruciali pentru succesul oricărui program de notificare a partenerului.

CONDUITA INFECȚIILOR SPECIFICE

CONDUITA SIFILISULUI

GENERALITĂȚI

Sifilisul este o boală sistemică cauzată *Treponema pallidum subsp pallidum* (*T.pallidum*) și se clasifică în sifilis dobândit (de obicei pe cale de contact sexual) și congenital (pe cale verticală transplacentară). Sifilisul dobândit se divizează în sifilisul precoce și cel tardiv. Sifilisul precoce include sifilisul primar, secundar și latent recent. Centrul European de Control al Maladiilor (ECDC) și IUSTI definesc sifilisul precoce (sifilisul infecțios) ca unul dobândit la <1 an precedent, iar Organizația Mondială a Sănătății (OMS) ca unul dobândit la <2 ani precedenți. Sifilisul tardiv include sifilisul latent tardiv (inclusiv oculat) și sifilisul terțiar (gomos, cardiovascular și neurosifilisul). ECDC definește sifilisul tardiv ca unul dobândit la ≥ 1 an precedent, iar WHO ca unul dobândit la ≥ 2 ani precedenți. Sifilisul congenital se clasifică în precoce (primii 2 ani de viață) și tardiv (după primii 2 ani de viață), incluzând semnele și stigmatul sifilisului congenital.

În Republica Moldova, pentru conduita clinico-terapeutică a pacientului, este recomandată clasificarea propusă de ECDC și Ghidul European de conduită a sifilisului (IUSTI, 2014). Ce ține de raportarea statistică, inclusiv cea externă, se va aplica Clasificatorul Internațional al Maladiilor CIM-10 propus de OMS.

DIAGNOSTIC

Caracteristice clinice

Perioada de incubație: variază între 10-90 zile, care preced apariția șancrului dur (sifilis primar) în evoluția simptomatică.

Sifilisul primar: o ulcerăție sau eroziune (șancru), de obicei, însoțită de limfadenopatie regională, mai rar și de limfangită. Ulcerația (eroziunea) este solitară, indolentă cu fundul curat și indurat, acoperită de o serozitate clară, fiind localizată în regiunea anogenitală. Ocazional șancrul apare atipic: multiplu, extragenital, bipolar, dureros, purulent (complicat), inclusiv balanita sifilitică Follmann. Orice ulcerăție anogenitală se consideră sifilitică dacă nu s-a demonstrat altă origine. Sifilisul primar durează, de regulă, 6-8 săptămâni (perioada seronegativă de 3-4 săptămâni și cea seropozitivă de 3-4 săptămâni).

Sifilisul secundar: interesare multisistemică datorată bacteriemiei, cu posibilă recurențe și în al doilea an după infectare. Manifestările clinice: erupție generalizată nepruriginoasă, cu afectarea frecventă a palmelor și plantelor; leziuni cutaneo-mucoase (rozeole, papule, inclusiv condiloame late, pustule, vezicule), limfadenopatie generalizată. Mai rar: alopecia sifilitică (areolară, difuză, mixtă); leucomelanoderma (în plasă, maculoasă, mramorescentă), uveita anterioară (ex.: sifilis ocular, care de asemenea determină sclerita, irita, retinita, papilita, neurita optică); meningita; paralizia nervilor cranieni; hepatita; splenomegalia; periostita și glomerulonefrita. Durata de 2 ani a sifilisului secundar este stabilită convențional,

perioda secundară ar putea să se extindă și la 3-20 ani. Astfel, durata sifilisul secundar cu o durată totală <1 an precedent se referă la sifilisul precoce, iar cu o durată ≥ 1 an precedent se consideră un sifilis tardiv.

Sifilisul latent: teste serologice pozitive în lipsa manifestărilor clinice de infecție treponemală, dar și cu un lichid cefalorahidian normal. Se clasifică arbitrar în recent, dacă-i dobândit la <1 an precedent, și în tardiv, fiind dobândit la ≥ 1 an precedent (conform clasificării ECDC).

Sifilisul tardiv include:

- Sifilisul terțiar (gomos): noduli, tuberculi, plăci eritematoase terțiare sau ulcere tipice, de rând cu afectare viscerală și osteo-articulară
- Neurosifilisul: meningovascular, parenchimos (pareza generală, *tabes dorsalis*), asimptomatic (lichid cefalorahidian [LCR] modificat patologic)
- Sifilisul cardiovascular: aortita (asimptomatică), anghina, regurgitația aortică, tenoza orificiului coronarian, aneurismul aortic (îndeosebi toracic)
- Sifilisul latent tardiv, inclusiv sifilisul latent ocult (când nu se cunoaște durata bolii).

Depistare activă (*screening*)

Testul de rutină (de *screening*) pentru sifilis trebuie indicat pentru:

- toate femeile gravide
- toți donatorii de sânge, produse din sânge, sau organe solide
- persoanele din grupele cu risc sporit pentru sifilis:
 - toți pacienții recenți cu infecții cu transmitere sexuală (ITS)
 - persoanele cu HIV
 - pacienții cu hepatita B și/sau C
 - pacienții suspecti pentru un neurosifilis precoce (cu pierdere acută inexplicabilă de vedere și/sau auz, cu semne de meningită, etc.)
 - persoanele ce au un comportament sporit de risc pentru ITS (bărbații ce fac sex cu bărbații, lucrătorii sexului comercial, în caz de comportament cu promiscuitate sexuală, etc.)

Testul de *screening* trebuie propus tuturor persoanelor referite pentru consultații în clinicile ITS sau de sănătate sexuală.

Diagnosticul de laborator

Treponema pallidum din leziuni sau nodulii limfatici afectați în sifilisul precoce, este depistată prin:

- Microscopia în câmp întunecat
- Test de imunofluorescență directă – în cazul leziunilor bucale sau altor leziuni unde e posibilă contaminarea cu treponeme comensale
- Reacția de polimerizare în lanț (PCR).

Serodiagnosticul sifilisului include:

- Teste reaginice (cardiolipinice / netreponemice): reacția de microprecipitare (RMP), *Venereal Disease Research Laboratory test* (VDRL), *Rapid Plasma Reagin test* (RPR)
- Teste specifice (treponemice): test de hemaglutinare pentru *T. pallidum* (TPHA – *T. pallidum haemagglutination assay*), test de microhemaglutinare pentru *T. pallidum* (MHA-TP – *microhaemagglutination assay for T. pallidum*), test de aglutinare corpusculară a *T. pallidum* (TPPA – *T. pallidum particle agglutination test*), test de imunofluorescență indirectă (FTA-abs test – *fluorescent treponemal antibody absorption test*), reacția imunoenzimatică treponemală (EIA/IgG – *treponemal enzyme immunoassay*), test IgG imunoblot (*IgG immunoblot test for T. pallidum*)
- Teste specifice (treponemice) pentru anticorpii IgM anti-*T. pallidum*: test IgM-immunoblot pentru *T. pallidum*, testul imunoenzimatic IgM-EIA pentru *T. pallidum*, testul 19S-IgM-FTA-abs; indicațiile pentru testarea anticorpilor IgM anti-*T. pallidum* sunt sifilisul congenital și infecția recentă.

Testele de *screening* preliminar (teste de triaj sau de selectare):

- În Republica Moldova testul *screening* de rutină este RMP
- TPHA, MHA-TP sau TPPA pot fi folosite pentru un *screening* solitar
- Testul EIA/IgG este un test alternativ de *screening* (triaj)
- Testele IgM-EIA, IgM-immunoblot și IgM-FTA-abs pot fi aplicate în calitate de primul test, atunci când este suspectat sifilisul primar sau sifilisul congenital precoce, acestea fiind pozitive în 70-90% cazuri.

Testele de confirmare diagnostică în cazul unui test de *screening* pozitiv:

- În Republica Moldova testul de confirmare este TPHA sau EIA
- De regulă, un alt test treponemal – TPHA de confirmare dacă EIA e folosit pentru *screening*; EIA de confirmare dacă TPHA e folosit pentru *screening*
- Testul IgG-immunoblot pentru *T. pallidum* dacă testele: TPHA/MHA-TP și/sau testul FTA-abs se suspectă a fi fals- pozitive.

Testele pentru estimarea activității serologice a sifilisului și monitorizarea eficacității tratamentului:

- În Republica Moldova testul de monitorizare este RMP cantitativ
- Testul VDRL sau testul RPR cantitativ.

Diagnosticul de laborator: serodiagnosticul fals-negativ în sifilis

- Testul reaginic (cardiolipinic) poate fi fals-negativ în sifilisul secundar datorită fenomenului de “prozonă” din cauza utilizării serului nediluat
- Testul reaginic (cardiolipinic) temporar negativ a fost raportat ocazional în sifilisul secundar și la pacienții cu HIV-infecție concomitentă (devine pozitiv la testare succesivă).

Diagnosticul de laborator: serodiagnosticul fals-pozitiv în sifilis

- Testele reaginice (cardiolipinice / netreponemice) fals-pozitive pot fi divizate în acute (<6 luni) și cronice (≥6 luni). Testele fals-pozitive acute pot fi întâlnite în sarcină, perioada post-vaccinală, infarct miocardic recent și în multe maladii infecțioase febrile. Testele fals-pozitive cronice pot fi întâlnite la pacienții cu administrare parenterală de medicamente, cu maladii autoimune, lepră, patologie hepatică și vârstă senilă. Ocazional pot fi obținute teste treponemale fals-pozitive (testul FTA-abs mai frecvent decât TPHA/MHA-TP) întâlnite în bolile autoimune, infecția HIV și sarcină și pot fi excluse prin testul IgG immunoblot pentru *T.pallidum*
- Serodiagnosticul fals-pozitiv în sifilis (treponemal și cardiolipinic / netreponemal) poate fi prezent în treponematozele endemice și borelioză. Treponematozele sunt cauzate de bacterii din grupul spirochetelor, care include *Borrelia*, *Leptospira* și *Treponema*, ca exemplu:
 - *T.pallidum* (sifilisul veneric și sifilisul endemic)
 - *T.pertenue* (framboesia / granulomul tropical)
 - *T.carateum* (pinta).
 Anticorpul în treponematozele endemice cum ar fi sifilisul endemic, framboesia și pinta nu pot fi deosebiți de anticorpul induși de către *T.pallidum*. O persoană cu reacții serologice pozitive pentru sifilis venită dintr-o țară cu treponematoze endemice ar fi cazul să fie investigată și tratată pentru sifilis în scop de precauție, dacă nu a fost tratată adecvat de sifilis anterior
- Serodiagnosticul fals-pozitiv în sifilis cauzat de spirocheta *Borrelia burgdorferi* rezultă din relația antigenică dintre *T.pallidum* și *B.burgdorferi*, întrucât ambele sunt spirochete. Aceasta s-ar putea evita prin preincubația de rutină cu *T.phagedenis*. Reacțiile fals-pozitive treponemale frecvent apar totuși în testul FTA-abs. În prezent, astfel încât genomul *T.pallidum* a fost reconstituit complet, un nou test mult mai specific pentru *T.pallidum* ar putea fi produs
- Serodiagnosticul fals-pozitiv în sifilis determinat de sarcină: reacțiile cardiolipinice / netreponemice și treponemice fals-pozitive pot apărea în sarcină; în cazul testelor treponemice FTA-abs mai frecvent poate fi eventual fals-pozitiv.

Testele de laborator ce confirmă sau exclud neurosifilisul

- Puncția lombară pentru examinarea LCR se indică pacienților cu:
 - Manifestări clinice ce denotă afectarea sistemului nervos
 - Sifilis ocular, cardiovascular sau gomos
 - Infecție HIV concomitentă.

Notă: Puncția lombară pentru examinarea LCR este o opțiune pentru pacienții HIV-negativi cu sifilis latent tardiv sau la care durata infecției sifilitice latente este neprecizată. Această examinare are scopul de a exclude neurosifilisul asimptomatic, cu toate că beneficiul poate fi marginal și necesitatea minimală, așa încât riscul dezvoltării neurosifilisului asimptomatic după tratamentul standard parenteral este minim la așa pacienți

- Examinarea LCR: TPHA/MHA-TP/TPPA (calitativ), testul FTA-abs (calitativ), testul RMP/VDRL (cantitativ), proteina totală, nivelul albuminei, numărul de celule mononucleare (limfocite). De asemenea poate fi efectuat testul TPHA/MHA-TP cantitativ și măsurat nivelul IgG și IgM în LCR concomitent cu determinarea valorilor serice ale albuminei, IgG și IgM
- Extra-parametrii LCR: IgG-index, IgM-index, coeficientul albuminei. IgG-indexul se micșorează după terapia adecvată, dar poate persista anormal, la fel ca TPHA-indexul și coeficientul albuminei. IgM-indexul și numărul celulelor mononucleare din LCR trebuie să devină negativ sau să se normalizeze pe parcursul a 1-2 ani. Testul VDRL sau RMP în LCR după tratament se poate negativa sau persista pozitiv. Valoarea testului PCR în determinarea antigenilor *T. pallidum* în LCR și în diagnosticul neurosifilisului s-a dovedit a fi insuficient de importantă.

- IgG-indexul (parametru al sintezei intrarahidiene de IgG, valoarea normală: <0,70):

$$\frac{\text{nivelul IgG (mg/l) în LCR}}{\text{nivelul IgG (mg/l) în ser}} : \frac{\text{nivelul albuminei (mg/l) în LCR}}{\text{nivelul albuminei (mg/l) în ser}}$$

- IgM-indexul (parametru al sintezei intrarahidiene de IgM, valoarea normală: <0,07):

$$\frac{\text{nivelul IgM (mg/l) în LCR}}{\text{nivelul IgM (mg/l) în ser}} : \frac{\text{nivelul albuminei (mg/l) în LCR}}{\text{nivelul albuminei (mg/l) în ser}}$$

- Coeficientul albuminei (parametru al disfuncției barierei hematoencefalice, valoarea normală: <7,8):

$$\frac{\text{nivelul albuminei (mg/l) în LCR}}{\text{nivelul albuminei (mg/l) în ser}} \times 1000$$

- TPHA-indexul, după Luger (parametru al sintezei intrarahidiene de IgG specifice anti-*T.pallidum*).

$$\frac{\text{Titulul TPHA în LCR}}{\text{Coeficientul albuminei}}$$

- Criteriile de diagnostic al neurosifilisului:

TPHA/MHA-TP și/sau testul FTA-abs pozitive (în LCR)

și

Cantitatea de celule mononucleare sporită (>10/mm³ în LCR)

plus

IgG-index ≥0,70 și/sau IgM-index ≥0,10 (în LCR)

sau

testul RMP sau VDRL pozitiv (în LCR)

- Criterii adăugătoare pentru pacienții HIV-seronegativi suspecți pentru neurosifilisul simptomatic: TPHA-indexul (după Luger, vezi mai sus) >70 și <500 este compatibil cu neurosifilisul; TPHA-indexul (după Luger, vezi mai sus) >500 denotă neurosifilisul cu certitudine
- Alte considerații:
 - Evidențierea în LCR a testului TPHA pozitiv, cantitățile crescute de celule mononucleare și indexul IgG și/sau IgM majorat se prezintă având o valoare diagnostică orientativă pentru neurosifilis. Testul VDRL/RMP pozitiv se consideră având o semnificație mai directă pentru neurosifilis
 - Numărul de celule mononucleare în neurosifilis poate fi normal, în special în neurosifilisul parenchimos (*tabes dorsalis*, pareză generală)
 - Testul VDRL/RMP în LCR poate fi negativ în neurosifilis
 - Testul TPHA/MHA-TP/TPPA sau FTA-abs pozitiv în LCR de sine însuși nu confirmă diagnosticul de neurosifilis, dar un test treponemal negativ în LCR va exclude neurosifilisul
 - Pot fi efectuate testele de identificare în LCR a HIV-ARN-ului sau a antigenului HIV-p24 la indivizii HIV-infecțați, care indică HIV-infecția sistemului nervos central
 - Criteriile evocate mai sus n-au fost validate la general pentru pacienții HIV-seropozitivi.

Screening testul (testul de triaj) pentru excluderea sifilisului cardiovascular simptomatic

- Radiografia cutiei toracice

Investigație pentru sifilisul ocular

- Indicată dacă sunt prezente acuze oftalmice
Notă: Asistența oftalmologică (lampa cu fantă) poate fi utilă în diferențierea sifilisului ocular dobândit de cel congenital (cheratita interstițială) în caz de infecție latentă de durată neprecizată.

CONDUITA TERAPEUTICĂ

Generalități

- Nivelul treponemicid de antibiotic trebuie obținut în ser, precum și în LCR în caz de neurosifilis. Se consideră treponemicid nivelul de penicilină >0,018 mg/l, care e substanțial mai mic decât nivelul de concentrație maximală eficace *in vitro*, acesta fiind cu mult mai înalt (0,36 mg/l)
- Durata concentrației treponemicide de antibiotic ar trebui să fie cel puțin de 7-10 zile ca să cuprindă un număr de cicluri de diviziune a treponemelor (30-33 ore) în sifilisul precoce cu un interval subtreponemicid de nu mai mare decât 24-30 ore. Durata mai lungă de tratament se cere odată cu prelungirea duratei infecției (mai multe recidive s-au observat după cure scurte de tratament în stadiul respectiv), posibil din cauza vitezei mai mici de diviziune a treponemelor în sifilisul tardiv. S-a demonstrat că treponemele persistă în ciuda

tratamentului aparent reușit. Semnificația acestei descoperiri nu este pe deplin elucidată

- Benzatin benzilpenicilina (benzilpenicilină cu acțiune prelungită) în doza de 2,4 mln unități asigură penicilinemia treponemicidă pe parcurs a 3-4 săptămâni (21-23 de zile). Prin tratamentul parenteral zilnic cu Procain penicilină* un “hotar de siguranță” se obține administrându-se cure cu durata de 10-14 de zile în sifilisul precoce și 10-21 de zile în sifilisul tardiv. Totuși, studiile acumulate de supraveghere riguroasă a manifestărilor clinice nu sunt suficiente pentru a determina doza și durata optimă de tratament cu antibiotice de acțiune prelungită, inclusiv și în cazul penicilinei, care a fost pe larg utilizată
- Recomandațiile se bazează preponderent pe rezultatele de laborator, receptivitatea biologică, considerentele practice, opinia experților, studiile clinice și experiența clinică acumulată
- Penicilino-terapia parenterală comparativ cu administrarea orală în general este tratamentul de elecție, deoarece tratamentul parenteral oferă o biodisponibilitate garantată. Totuși, o opțiune este fenoximetilpenicilina (*fenoxymethylpenicilline*) și amoxicilina (*amoxicillin*) administrată oral în combinație cu probenecid*, rezultând concentrații treponemice ale penicilinei în LCR
- Antibioticele non-penicilinice care au fost evaluate sunt tetraciclinele, inclusiv doxiciclina, fiind cea mai preferabilă tetraciclina datorită penetrației în LCR, și Eritromicina*, toate administrate oral. Eritromicina* este mai puțin eficace și nu penetrează bariera hematoencefalică, precum și cea placentară. Schemele moderne antitreponemale includ azitromicina orală și ceftriaxona intramusculară sau intravenoasă. Ultima are o penetrație bună în LCR. Și totuși, mai multe date sunt necesare înainte de a fi recomandate general fiecare din ele, cu toate acestea ambele sunt de preferat față de eritromicină și tetraciclină
- Este important răspunsul imun al gazdei, așa încât 60% din pacienții netratați nu mai dezvoltă în continuare complicații tardive. Implicarea LCR este frecventă în sifilisul precoce. Cu toate că atât Benzatin penicilina, cât și Procain penicilina* parenterală conform protocoalelor standard nu ating nivelele treponemice în LCR, prevalența sifilisului tardiv incluzând și neurosifilisul rămâne joasă, ceea ce indică eficacitatea tratamentului și sugerează rolul esențial al răspunsului imun al gazdei în sifilisul precoce. Totodată, sunt date despre unele eșecuri în tratamentul standard cu benzatin penicilină parenterală la gravide
- Benzatin (benzil)penicilina (Retarpen[®], Extencilline[®], Penidural[®], Tardocillin[®], Bicillin[®], etc.) este pe larg utilizată din cauza complianței înalte. Folosirea lidocainei ca parte a solventului reduce durerea la injecție și ar putea îmbunătăți complianța. Complianța cu injecțiile intramusculare zilnice de Procain penicilină* este recunoscută. Cu toate că ambele peniciline sunt în aparență eficace în scheme parenterale pentru tratamentul sifilisului precoce și tardiv, aceste scheme încă nu au fost studiate în mod comparativ. Nu au fost comparate nici penicilina intravenoasă cu Procain penicilina* parenterală asociată cu probenecid* oral în tratamentul neurosifilisului. Valoarea exactă a răspunsului

titrului seric al testelor cardiolipinice/netreponemice niciodată n-a fost pe deplin elucidată; nu există standarde universal acceptate de vindecare sau eșec terapeutic sub aspectul răspunsului serologic. Orișicum, comparativ cu era pre-penicilinică, controlul sifilisului este excelent în ultimii 50 de ani. Complicațiile tardive ale sifilisului și/sau eșecurile în tratament sunt neobișnuite, chiar și la pacienții cu HIV-infecție concomitentă, fapt ce indică că schemele de tratament utilizate în prezent sunt cu adevărat adecvate

- Riscul unui bolnav de sifilis cu HIV-infecție concomitentă de a suporta o evoluție mai agresivă cu neurosifilis (precoce), sifilis ocular, eșec în tratament și recidivă pare să fie puțin mai mare. De aici, consecințele: (a) testul la HIV-anticorpi trebuie propus întotdeauna pacienților cu sifilis la orice etapă până a fi tratați adecvat, deoarece starea de HIV-infecție poate afecta tactica de diagnostic, supraveghere și mai rar de tratament; (b) supravegherea minuțioasă post-tratament a bolnavilor de sifilis cu HIV-infecție concomitentă și efectuarea examenului LCR la 2 ani după tratamentul sifilisului precoce, precum și la etapa inițială de diagnostic a unui pacient HIV-infectat cu sifilis latent tardiv sau cu sifilis latent de durată neprecizată.

Scheme de tratament recomandate în sifilisul precoce – sifilisul primar, sifilisul secundar și sifilisul latent recent (dobândit < 1 an precedent)

Opțiuni terapeutice de elecție:

- Benzatin benzilpenicilina în 2 doze săptămânale a câte 2,4 mln unități, intramuscular (IM), câte 1,2 mln unități în fiecare fesă, efectuate în ziua 1-a și a 8-a; folosirea soluției de lidocaină ca solvent va reduce disconfortul produs la injectare, sau
- Procain penicilina* 1-1,2 mln unități, IM, doză zilnică unică, 14 zile, sau
- Benzilpenicilina 1 mln unități, IM, 4 ori/zi, 14 zile.

Alergie la penicilină sau refuzul la tratamentul parenteral:

- Doxiciclina 100 mg de 2 ori pe zi, 14 zile, sau
- Tetraciclina 500 mg de 4 ori pe zi, 14 zile, sau
- Eritromicina** 500 mg de 4 ori pe zi, 14 zile, sau
- Alte opțiuni: azitromicina 500 mg o dată pe zi timp de 10 zile, ceftriaxona 500-1000 mg IM o dată pe zi timp de 10 zile.

Scheme de tratament recomandate în sifilisul tardiv – sifilisul secundar, sifilisul latent tardiv (dobândit ≥1 an precedent sau de durată neprecizată), sifilisul cardiovascular și sifilisul terțiar (gomos):

Opțiuni terapeutice de elecție:

- Benzatin benzilpenicilina în 3 doze săptămânale a câte 2,4 mln unități, IM, câte 1,2 mln unități în fiecare fesă, efectuate în zilele a 1-a, a 8-a și a 15-a; folosirea soluției de lidocaină ca solvent va reduce disconfortul produs la injectare, sau
- Procain penicilina* 1-1,2 mln unități, IM, doză zilnică unică, 21-28 zile, sau
- Benzilpenicilina 1 mln unități, IM, 4 ori/zi, 21-28 zile.

Alergie la penicilină sau refuzul la tratamentul parenteral:

- Doxiciclina 100 mg de 2 ori pe zi, 28 zile, sau
- Tetraciclina 500 mg de patru ori pe zi, 28 zile, sau
- Eritromicina* 500 mg de patru ori pe zi, 28 zile.

Scheme de tratament recomandate în neurosifilis și sifilisul ocular

- Tratamentul de elecție trebuie să reprezinte acele scheme de tratament care asigură nivelele treponemicide a antibioticului în LCR. Opțiunile existente sunt terapia intravenoasă (IV), intramusculară (IM) sau orală cu probenecid*. Date comparative cu privire la aceste modalități lipsesc
- Sunt date controversate referitor la eficiența nivelului penicilinic treponemicid în LCR obținut prin administrarea combinată a Procain penicilinei* plus probenecid*. Este discutabilă afirmația că nivelul penicilinei în LCR crește în detrimentul nivelului tisular al sistemului nervos central (SNC), deoarece atât nivelul penicilinei în LCR, cât și în țesutul SNC este, de fapt, mai înalt cu Probenecid* decât în lipsa acestuia, totuși fiind maximal în LCR. Experiența obținută în Marea Britanie în tratamentul neurosifilisului prin administrarea combinată a Procain penicilinei* plus Probenecid* până în prezent a fost pozitivă. Cu toate acestea disponibilitatea Probenecidului *rămâne o problemă
- În sifilisul ocular, inclusiv uveita sifilitică de scurtă durată, tratamentul eficace poate fi realizat cu benzatin Penicilina parenterală, dar la pacienții cu atingere oculară gravă (sifilisul ocular este frecvent asociat cu neurosifilisul simptomatic / asimptomatic) sau de lungă durată (cu pronostic de orbire), este de preferat schema de tratament pentru neurosifilis.

Terapia de elecție:

- Benzilpenicilina 12-24 mln unități, IV, zilnic, a câte 2-4 mln unități fiecare 4 ore, timp de 14-21 zile, sau
- Benzilpenicilină 10 mln unități, IV, în 400 ml soluție izotonică infuzată timp de 2 ore de două ori pe zi, 14-21 zile
- Procain penicilina* 1,2-2,4 mln unități, IM, zilnic, plus Probenecid* 500 mg, *per os*, de 4 ori pe zi, 14-21 zile.

Alergie la penicilină sau refuzul la tratament parenteral:

- Doxiciclina 200 mg de 2 ori pe zi, 30 zile.

Monitorizarea post-terapeutică în cazul neurosifilisului

Examinarea repetată a LCR va fi efectuată nu mai devreme de 1-2 ani după tratamentul neurosifilisului, nu și dacă survin perturbări clinice. Dacă se va efectua mai devreme, spre exemplu la a 3-a sau a 6-a lună, modificările neimportante ale LCR sau chiar sugestive pentru o agravare, datorită așa-numitului răspuns paradoxal, pot determina o confuzie nedorită. În neurosifilisul meningovascular numărul de celule mononucleare în LCR la general se normalizează mai rapid (în

6-12 luni) decât în neurosifilisul parenchimos (în 1-2 ani). Cum a fost menționat mai sus, numărul de celule mononucleare în LCR și IgM-indexul trebuie să se normalizeze în termenul de 1-2 ani, în timp ce coeficientul albuminei, IgG-indexul și TPHA-indexul poate persista patologic deviat, iar testele VDRL sau RMP să rămână pozitive în LCR.

SITUAȚII SPECIALE

Sarcina

La gravidele cu sifilis precoce netratat în 70-100% cazuri va fi infectat și fătul, nașterea de făt mort survenind în 1/3 din cazuri. Opțiunile terapeutice de elecție în tratamentul sifilisului precoce (dobândit în <1 an precedent):

- Benzatin penicilina în 2 doze săptămânale a câte 2,4 mln unități IM, în fiecare fesă câte 1,2 mln unități, în zilele a 1-a și a 8-a, sau
- Procain penicilina* 1-1,2 mln unități, IM, doză zilnică unică, 14 zile, sau
- Benzilpenicilina 1 mln unități, IM, 4 ori/zi, 14 zile.

Alergie la penicilină:

- Hiposensibilizarea la penicilină, urmată de tratamentul de elecție (când procedura antișoc este disponibilă în volum deplin), sau
- Opțiuni alternative:
 - Azitromicina, 500 mg, *per os*, o dată pe zi timp de 10 zile (validat și pentru tratamentul infecției chlamidiene la gravide), sau
 - Ceftriaxona, 500-1000 mg, IM, doză zilnică unică, 10 zile, și
 - Sunt considerații cu privire la tratamentul repetat al mamelor cu doxiciclină după naștere (în cazul când nu alăptează).

Profilaxia sifilisului congenital prin monitorizare serologică pe parcursul sarcinii și tratamentul neonatal profilactic:

- În Republica Moldova sunt recomandate cel puțin 3 examinări de monitorizare serologică – în prima jumătate (12-14 săptămâni), în a doua jumătate a perioadei de sarcină (28-30 săptămâni), precum și nemijlocit la naștere (în special, pentru gravidele care nu au fost monitorizate adecvat pe parcursul sarcinii)
- Toți nou-născuții de la mame sero-pozitive trebuie tratați cu o singură doză de benzatin penicilină de 50 000 unități/kg IM, indiferent dacă mama a fost sau nu tratată pe parcursul sarcinii; opțiune alternativă: Procain penicilină* 50 000 unități/kg/zi, IM, o dată pe zi, 10 zile
- În cazul când mama seropozitivă nu a fost tratată pentru sifilis sau nu a primit tratamentul profilactic (de siguranță), copilul va fi considerat caz suspect pentru sifilis congenital și va fi tratat respectiv
- Dacă o gravidă seropozitivă a fost adecvat tratată de sifilis anterior sarcinii, sau dacă a fost adecvat tratată pentru sifilis pe parcursul sarcinii, se indică tratamentul profilactic (de siguranță), de regulă, până la termenul de 20

săptămâni sau imediat în continuarea tratamentului de bază efectuat pentru sifilis:

- Benzatin benzilpenicilină, doză unică de 2,4 mln unități, IM, divizată a câte 1,2 mln unități în fiecare fesă, sau
- Procain penicilina* 1-1,2 mln unități, IM, doză zilnică unică, 10 zile, sau

Alergie la penicilină:

- Azitromicina, 500 mg, *per os*, o dată pe zi timp de 10 zile (validat și pentru tratamentul infecției chlamidiene la gravide), sau
 - Ceftriaxona, 500-1000 mg, IM, doză zilnică unică, 10 zile
 - În cazul alergiei la penicilină tratamentul pentru sifilis și cel profilactic se efectuează cu antibiotice diferite.
- Se inițiază fără ezitare tratamentul profilactic dacă există posibilitatea unei noi infecții sifilitice și se impune controlul repetat al partenerului sexual sau în cazul unei terapii precedente neadecvate.

Sifilisul congenital

Diagnosticul

Infecția congenitală confirmată:

- *T. pallidum* evidențiată prin microscopia în câmp întunecat, microscopia imuno-fluorescentă, PCR sau prepararea specifică a mostrelor pentru examinarea histopatologică, de exemplu, din leziunile cutanate, ombilic, placentă sau material de la autopsie.

Infecția congenitală presupusă:

- Nou-născut mort cu testul treponemal pozitiv pentru sifilis
- Copiii care au testul treponemal pentru sifilis pozitiv în combinație cu cel puțin unul din criteriile:
 - Rinită persistentă, condiloame late, osteită, periostită, osteocondrită, ascită, leziuni cutaneo-mucoase, hepatită, hepatosplenomegalie, glomerulonefrită, anemie hemolitică
 - Devieri radiologice ale oaselor tubulare, sugestive pentru sifilis congenital
 - Test VDRL sau RMP pozitiv în LCR
 - Majorare de 4 ori și mai mult a titrului testelor TPHA/MHA-TP în serul copilului față de cel al mamei (ambele colectate simultan la naștere)
 - Majorare de 4 ori și mai mult a titrului testelor cardiolipinice / netreponemice pe parcursul a 3 luni după naștere
 - Teste pozitive 19S-IgM-FTA-abs, EIA-IgM și/sau IgM-immunoblot pentru *T. pallidum* în serul copilului
 - Mamă cu sifilis confirmat pe parcursul sarcinii, dar care n-a fost tratată adecvat atât până la, cât și în timpul sarcinii.
- Copil >12 luni cu testul serologic treponemal pozitiv pentru sifilis.

Sifilis congenital tardiv cu stigmat:

- Cheratită interstițială sau parenchimatoasă, articulațiile Clutton, incisivii Hutchinson, molari în formă de dudă, palatul dur înalt, ragade, surditate, bose frontale, protuberanța mandibulei, nas în ș, îngroșarea articulației sterno-

claviculare, hemoglobinurie paroxismală la frig, manifestări neurologice sau gomoase, etc

- Testele serologice pot fi negative la feții infectați în ultimul trimestru de sarcină și ar trebui repetate. Când mama este tratată pe parcursul trimestrului trei de sarcină, tratamentul poate fi inadecvat pentru făt și atunci posibilitatea evoluției sifilisului congenital se va păstra.

Investigații

- Testul VDRL, TPHA/MHA-TP (cantitativ), IgM antitreponemală (testul 19S-IgM-FTA-abs și/sau IgM-imunoblot ori EIA-IgM) din sângele fătului, preluat nu din cordonul ombilical, deoarece pot rezulta teste fals-pozitive și fals-negative
- Sângele: hemo-leucograma completă, probele hepatice, electroliții, albumina, IgG, IgM
- LCR: celulele, albumina, IgG, IgM, testul TPHA, testul VDRL sau RMP
- Radiografia oaselor tubulare lungi
- Investigația oftalmologică în caz de indicații.

Opțiuni terapeutice

- Benzilpenicilina 150 000 unități/kg, IV sau IM (în cazuri speciale), zilnic, administrată în 6 doze la fiecare 4 ore, timp de 14 zile
- Procain penicilina* 50 000 unități/kg, IM, doză zilnică unică, timp de 14 zile
- Dacă LCR este normal: benzatin penicilina 50 000 unități/kg, IM, doză unică; în anumite situații doza respectivă poate fi repetată peste 7 zile.

Pacienții HIV-infectați

Considerații generale

- Testele serologice pentru sifilis la pacienții cu co-infecție HIV sunt în general demonstrative pentru stabilirea diagnosticului de sifilis și pentru evaluarea răspunsului terapeutic
- Au fost raportate teste fals-negative și fals-pozitive, precum și apariția întârziată a seroreactivității la acești bolnavi
- La indivizii HIV-infectați cu clinică suspectă pentru sifilis și serologie repetat negativă la sifilis, se recomandă să se efectueze alte teste diagnostice, aparte de cele de triaj preliminar sau *screening*, de exemplu: examenul histologic, imuno-fluorescent sau PCR a biopsatului dintr-o leziune clinic suspectă și microscopia directă în câmp întunecat a exsudatului din leziuni sifilitice recente pentru depistarea spirochetelor
- Pacienții HIV-infectați cu sifilis precoce prezintă risc crescut de atingere neurologică și oculară și o rată mai mare de eșec terapeutic cu benzatin penicilină, manifestând mai frecvent și recidiva serologică. În acest context, este importantă supravegherea atentă a acestor bolnavi
- Se recomandă examinarea LCR:

- ca component esențial al programului diagnostic la pacienții HIV-infecțiați cu sifilis latent tardiv sau sifilis latent de durată neprecizată (vezi mai sus în text)
- peste 2 ani după tratamentul sifilisului precoce (pacienților non-HIV nu se recomandă).

Tratamentul sifilisului la pacienții cu HIV-infecție concomitentă

- Tratament similar celui pentru pacienții neinfecțiați cu HIV

Notă: Supravegherea documentată este esențială (vezi mai sus și la monitorizare post-terapeutică).

Reacțiile la tratament

Pacienții trebuie avertizați despre posibilele reacții la tratament. În sala de proceduri se vor asigura condițiile necesare resuscitării.

Reacția Iarisch-Herxheimer

- Un puseu acut febril cu cefalee, mialgii, frisoane, care se reduce în 24 ore
- Frecventă în sifilisul precoce, dar de obicei lipsită de importanță doar dacă nu se produce la etapa neurosifilisului, sifilisului ocular sau în sarcină, când poate cauza *distress* sindromul fătului și naștere prematură
- Neobișnuită pentru sifilisul tardiv, dar poate fi deosebit de gravă, punând viața în pericol, în cazul când sunt afectate structurile de importanță vitală (de exemplu: vasele coronariene, laringele, sistemul nervos)
- Episodul febril poate fi anihilat cu prednisolon, administrarea acestuia însă fiind nerațională pentru ameliorarea inflamației locale. Totodată, acest tratament a fost raportat în cazul deteriorării clinice severe în sifilisul precoce cu neurită optică și uveită. Deoarece sub aceste condiții corticosteroidul este folosit în conduita terapeutică *per se*, plauzibilitatea biologică ar sugera că poate fi de folos
- Tratamentul sistemic cu un blocator al factorului de necroză tumorală (TNF) poate fi mult mai eficient decât tratamentul sistemic cu un corticosteroid
- Conduita terapeutică:
 - Se recomandă regimul de staționar, dacă există afectarea cardio-vasculară sau neurologică (inclusiv neurita optică)
 - Prednisolon 10-20 mg de 3 ori pe zi timp de 3 zile, începând tratamentul anti-treponemal peste 24 ore după startul prednisolonului
 - Antipiretice.

Reacția la procaină (procain-psihoza, procain-mania, sindromul Hoigné)

- Apare în cazul injecției intravenoase accidentale de Procain penicilină*; poate fi minimizată prin "tehnica de aspirație" a injecției
- Caracterizată prin frică de eminența morții, poate cauza halucinații sau convulsii imediat după injecție. Durează mai puțin de 20 de minute
- Conduita terapeutică:
 - Excluderea anafilaxiei
 - Calmarea verbală, la necesitate imobilizarea
 - Diazepam per rectum/IV/IM în caz de convulsii.

Șocul anafilactic:

- Trebuie asigurate condițiile de resuscitare în caz de șoc anafilactic, penicilina fiind una dintre cele mai frecvente cauze ale anafilaxiei
- Conduita terapeutică:
 - Epinefrină (adrenalină) 1:1000, IM, 0,5 ml, urmată de:
 - Antihistaminice IM/IV, de exemplu: clorfeniramină 10 mg
 - Hidrocortizon (Prednisolonă) IM/IV 100 mg.

*Medicamentul nu este înregistrat în Nomenclatorul de Stat

CONDUITA PARTENERILOR

- Toți pacienții cu sifilis vor fi informați despre necesitatea identificării partenerilor săi, educația pentru sănătate, profilaxia ITS și anunțarea oricărui tratament în anamneză
- Cu toate că diviziunea sifilisului latent în precoce și tardiv este utilă pentru tratament și identificarea partenerului, folosirea acestei clasificări va fi problematică pentru supraveghere, așa încât, conform unui studiu, un număr substanțial de pacienți cu sifilis tardiv (incluzând sifilisul latent cu durată neconcretizată) considerați ipotetic necontagioși, s-au dovedit a fi cazuri de sifilis latent precoce considerate contagioase
- Recidiva sifilisului secundar poate survine în decurs de 2 ani de la infectare, astfel sifilisul se consideră a fi contagios pe parcursul a 2 ani de la contracararea acestei infecții
- Identificarea partenerilor necesită eforturi din partea societății pentru a reduce incidența maladiei, ridicând responsabilitatea etică pentru combaterea rețelelor cu risc de contaminare. În ciuda programelor de identificare a partenerilor, rezultatele pot fi insuficiente și sifilisul rămâne o problemă de sănătate publică având o morbiditate importantă
- În cazul pacienților cu sifilis primar, vor fi notificați partenerii sexuali pe parcursul a ultimelor 3 luni, deoarece perioada de incubație poate dura până la 90 de zile. În cazul pacienților cu sifilis secundar cu recidive clinice sau cu sifilis latent precoce, notificarea partenerilor va acoperi perioada a 2 ani precedenți
- Pacienții cu sifilis precoce vor infecta estimativ 46-60% dintre partenerii săi sexuali, inclusiv și partenerile gravide
- Trebuie inițiat tratamentul epidemiologic (preventiv) imediat pentru partenerii sexuali (în special pentru gravide) fără manifestări clinice și serologie pozitivă, în cazul când din momentul contactului au trecut mai puțin de 3 luni:
 - Benzatin benzilpenicilină, doză unică de 2,4 mln unități, IM, divizată a câte 1,2 mln unități în fiecare fesă, sau
 - Doxiciclină 200 mg, doză zilnică, 14 zile, sau
 - Azitromicină 1 g, doză unică; doza respectivă poate fi repetată în ziua a 8-a și a 15-a.

- Testele serologice pentru sifilis trebuie efectuate la prima vizită și repetate la 6 săptămâni și 3 luni.

MONITORIZAREA POST-TRATAMENT

Controlul post-tratament pentru a verifica însănătoșirea și a descoperi reinfectarea sau recidiva se obține prin evaluarea răspunsului clinic și serologic.

- În cazul sifilisului precoce, investigațiile clinice și serologice (testele cardiolipinice / netreponemice cantitative: RMP, VDRL sau RPR) se vor efectua conform schemei: la 3, 6 și 12 luni după tratament. Examinarea post-terapeutică a pacienților HIV-pozitivi tratați pentru sifilis precoce va fi mai frecventă: la 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 și 24 luni; se va finaliza cu examinarea LCR:
 - după un tratament adecvat al sifilisului precoce, titrul testelor cardiolipinice / netreponemice ar trebui să se micșoreze cu 2 trepte de diluție (de 4 ori) timp de 6 luni (timp de 1 an pentru pacienții HIV-infecțai)
 - dacă nu se obțin rezultatele așteptate, se stabilește diagnosticul de sifilis serorezistent, supravegherea continuă pe durata a 2 ani, perioadă în care se administrează tratamentul adițional (ca și pentru sifilis tardiv); dacă răspunsul clinic este inadecvat sau imposibil de monitorizat, cum ar fi în sifilisul latent, se va decide în favoarea unui tratament adițional repetat (ca și pentru sifilis tardiv).
- În cazul sifilisului tardiv (inclusiv cel latent) răspunsul serologic al testelor cardiolipinice / netreponemice după tratament este frecvent absent. Este indicată supravegherea acestor bolnavi pe parcursul a 2 ani pentru administrarea tratamentelor adiționale, reevaluarea cazului și a statutului HIV
- Recidiva clinică precoce are tendința de apariție la nivelul oral și anal
- O majorare cu mai mult de 2 trepte de diluție (de 4 ori) a unui test cardiolipinic / netreponemic sugerează reinfecția sau recidiva sifilisului
- Examinarea post-terapeutică a LCR trebuie efectuată peste 1 și 2 ani după tratamentul neurosifilisului
- Testele treponemale specifice pot rămâne pozitive pentru toată viața, chiar și după tratamentul adecvat; documentația corespunzătoare trebuie întocmită pentru argumentarea emiterii de către medicul dermatovenerolog a unui certificat ce atestă statutul de sechele serologice specifice post-tratament
- Reinfecția sau recidiva vor fi tratate repetat, preferabil în condiții de spital, pentru asigurarea complianței terapeutice, iar partenerii sexuali vor fi remonitorizați
- Dacă supravegherea post-tratament nu poate fi realizată (se pierde contactul cu pacientul în cauză) pe o perioadă ce depășește 12 luni, cazul se documentează ca unul închis, iar adresarea repetată a pacientului respectiv cu reacții serologice pozitive se consideră caz nou de sifilis
- Monitorizarea clinico-serologică post-tratament în funcție de caz este redată mai jos.

CONDUITA CLINICO-SEROLOGICĂ ȘI TERAPEUTICĂ A SIFILISULUI DUPĂ CAZ

Pentru interpretarea corectă a testelor serologice și asigurarea conduitei clinice adecvate a cazului de sifilis sunt propuse o serie de situații clinico-serologice în formă de caz-tip, precum și algoritmul respectiv de acțiuni.

Caz-tip 1:

- RMP cantitativă (+) **pozitivă**
- TPHA sau ELISA (+) **pozitivă**
- Manifestări clinice sugestive pentru sifilis (+) **sunt**

Algoritm:

- în acest caz se stabilește diagnosticul respectiv de sifilis și se efectuează tratamentul corespunzător;
- în continuare, pacientul se monitorizează pentru controlul clinic (vizite repetate) și serologic (RMP) conform regulamentului în vigoare.

Caz-tip 2

- RMP cantitativă (+) **pozitivă**
- TPHA (+) **pozitivă**
- Manifestări clinice sugestive pentru sifilis (-) **nu sunt**
- Tratament adecvat și documentat (-) **nu este**

Algoritm:

- pacientul este testat suplimentar în testul ELISA/Imunoblot;
- în caz de rezultat pozitiv, se stabilește diagnosticul de sifilis latent, iar durata maladiei se determină anamnestic și prin aprecierea IgM specifice treponemice în ELISA/IgM și/sau Imunoblot/IgM;
- se administrează tratamentul corespunzător.
- în continuare, pacientul se monitorizează pentru controlul clinic (vizite repetate) și serologic (RMP) conform regulamentului în vigoare.

Caz-tip 3

- RMP cantitativă (+) **pozitivă**
- TPHA sau ELISA (+) **pozitivă**
- Manifestări clinice sugestive pentru sifilis (-) **nu sunt**
- Tratament adecvat și documentat (+) **este**

Algoritm:

- stare după tratament, cazul este considerat pentru controlul clinico-serologic ulterior;
- dacă tratamentul a fost efectuat în perioada ce nu depășește un an sau dacă pe parcursul anului respectiv titrul anticorpilor în RMP a scăzut de 4 ori, tratamentul specific suplimentar nu se administrează și se continuă controlul post-terapeutic;
- dacă peste 6-12 luni după tratamentul de bază (adecvat și documentat) titrul anticorpilor în RMP nu a scăzut de 4 ori, se recomandă reevaluarea cazului, testarea repetată TPHA, ELISA IgM/IgG și/sau Imunoblot IgM/IgG pentru aprecierea activității procesului, evaluarea statului HIV, stabilirea diagnosticului de sifilis serorezistent și inițierea unui tratament adițional (ca și pentru sifilis tardiv);
- dacă peste 6-12 luni după tratamentul adițional (adecvat și documentat) titrul anticorpilor în RMP nu scade de 4 ori și se menține pozitiv, se face testarea repetată TPHA, ELISA IgM/IgG și/sau Imunoblot IgM/IgG, obligator și în LCR pentru excluderea neurosifilisului, reevaluarea statului HIV, stabilirea diagnosticului de sifilis serorezistent și se repetă tratamentul adițional, dar cu alte antibiotice (ca și pentru sifilis tardiv)
- la expirarea termenului de supraveghere de 2 ani, după efectuarea investigațiilor și consultațiilor necesare (internist, oftalmolog, neurolog, otorinolaringolog), excluderea formelor tardive de sifilis (neurosifilis, sifilis cardiovascular și sifilis ocular), reevaluarea statului HIV, efectuarea adecvată și documentată a tratamentului de bază și a două cure de tratament adițional, pacientul este scos de la evidență clinico-serologică cu un certificat, ce atestă statutul de sechele serologice specifice post-tratament, eliberat de către medicul dermatovenerolog.

Caz-tip 4

- | | |
|--|---------------------|
| - RMP cantitativă | (-) negativă |
| - TPHA sau ELISA | (+) pozitivă |
| - Manifestări clinice sugestive pentru sifilis | (-) nu sunt |
| - Tratament adecvat documentat | (+) este |

Algoritm:

- stare după tratament, sechele serologice specifice post-tratament;
- dat fiind RMP sau RPR negativ, nu este indicat controlul clinico-serologic ulterior.

Caz-tip 5

- | | |
|--|---------------------|
| - RMP cantitativă | (-) negativă |
| - TPHA | (+) pozitivă |
| - Manifestări clinice sugestive pentru sifilis | (-) nu sunt |
| - Tratament adecvat documentat | (-) nu este |

Algoritm:

- pacientul este testat suplimentar în testul ELISA și/sau Imunoblot;
- în caz de rezultat pozitiv în ELISA și/sau Imunoblot, această stare poate fi considerată ca sifilis latent, posibil tardiv;
- este necesară consultația specialiștilor neurolog, terapeut, oftalmolog, specialist ORL pentru excluderea manifestărilor specifice;
- tratamentul este efectuat în funcție de diagnosticul stabilit; în continuare, pacientul se monitorizează pentru controlul clinic (vizite repetate) și serologic (RMP) conform regulamentului în vigoare.
- în cazul unui rezultat negativ în ELISA și/sau Imunoblot, tratamentul și controlul clinico-serologic nu este indicat.

Caz-tip 6

- RMP cantitativă (+) **pozitivă**
- TPHA (-) **negativă**
- Manifestări clinice sugestive pentru sifilis (-) **nu sunt**

Algoritm:

- se recomandă testarea suplimentară în ELISA și/sau Imunoblot
- în caz de rezultat negativ în testul ELISA și /sau Imunoblot, această stare se consideră ca reacție biologică fals-positivă în testul netreponemic pentru sifilis;
- este indicată testarea repetată în RMP și TPHA peste 3-6 săptămâni;
- în caz de rezultat pozitiv în testul ELISA sumar (IgG), proba se testează la ELISA/IgM și/sau Imunoblot/IgM;
- rezultatul pozitiv în ELISA/IgM și/sau Imunoblot/IgM este motivul pentru o examinare clinică repetată, stabilirea diagnosticului și administrarea tratamentului respectiv.
- pacientul va rămâne la monitorizare pentru controlul clinico-serologic.

Caz-tip 7 (pentru sifilisul congenital)

- RMP cantitativă (+) **pozitivă**
- TPHA (+) **pozitivă**
- Manifestări clinice sugestive pentru sifilis (+) **sunt**

Algoritm:

- este indicată testarea ELISA/IgM/IgG și imunoblot/IgM/IgG;
- în caz dacă rezultatul ELISA/IgM și/sau Imunoblot/IgM este pozitiv, se stabilește diagnosticul de sifilis congenital precoce și se administrează tratamentul respectiv;
- în caz dacă rezultatul ELISA/Imunoblot IgM este negativ, iar la mamă se constată infecția sifilitică primitivă sau tratată neadecvat, se stabilește diagnosticul de sifilis congenital și se administrează tratamentul respectiv.

Caz-tip 8 (pentru sifilisul congenital)

- RMP cantitativă (+) **pozitivă**
- TPHA (+) **pozitivă**
- Manifestări clinice sugestive pentru sifilis (-) **nu sunt**

Algoritm:

- este indicată testarea ELISA/IgM/IgG și Imunoblot/IgM/IgG;
- în caz dacă rezultatul ELISA/Imunoblot IgM este pozitiv, se stabilește diagnosticul de sifilis congenital latent precoce și se administrează tratamentul respectiv;
- în caz dacă rezultatul ELISA/Imunoblot IgM este negativ, iar la mamă se constată infecția sifilitică primitivă sau tratată neadecvat, se presupune perioada de incubație la copil; pentru stabilirea diagnosticului este indicat controlul clinico-serologic cu testare repetată în RMP, TPHA și ELISA/Imunoblot IgM peste 3-6 săptămâni.

Caz-tip 9 (pentru sifilisul congenital)

- RMP cantitativă (+) **pozitivă**
- TPHA (+) **pozitivă**
- ELISA/Imunoblot IgM (-) **negativă**
- ELISA/IgG (+) **pozitivă**
- Manifestări clinice sugestive pentru sifilis (-) **nu sunt**

Algoritm:

- în caz dacă mama a fost adecvat tratată pentru infecția sifilitică, se consideră pasajul pasiv al anticorpilor antitreponemici de la mamă la copil; este indicat controlul clinico-serologic cu testare repetată în RMP, TPHA și ELISA/IgM peste 3-6 săptămâni.
- copilul este administrat cu tratament profilactic (născut de mamă seropozitivă).

Notificarea cazurilor

Toate cazurile de sifilis, în orice formă, trebuie să fie declarate conform actelor normative în vigoare ale Ministerului Sănătății.

CONDUITA INFECȚIILOR SPECIFICE

CONDUITA ÎN GONOREE

INTRODUCERE

Infecția cu *Neisseria gonorrhoeae* interesează predominant epiteliul uretrei, endocervixului, rectului, faringelui și conjunctivei. Diseminarea infecției poate implica epididimul și prostata la bărbați și endometriul și organele pelviene la femei. Diseminarea hematogenă poate să se producă în unele cazuri pornind de la membranele mucoase infectate.

DIAGNOSTICUL

Clinic

Bărbați

- Simptome și semne de uretrită, caracterizată prin secreție uretrală și senzație de arsură la micțiune
- Infecție rectală cu secreții anale sau dureri perianale
- Epididimo-orhită acută, de obicei la bărbații sub 40 ani
- Este posibilă infecția asimptomatică în: uretră – <10%; rect – >85%; faringe >90% cazuri
- Infecție diseminată cauzând febră, leziuni cutanate peteșiale sau pustulare, artralгии asimetrice, artrite septice, tenosinovite; foarte rar – meningite sau endocardite.

Femei

- Secreție vaginală perturbată și semne de cervicită (secreție endocervicală mucopurulentă, sângerare de contact, dispareunie)
- Dureri acute la nivelul abdomenului inferior
- Este comună infecția asimptomatică în: cervix uterin – >50%; rect – >85%; faringe – >90% cazuri
- Infecție diseminată cauzând febră, leziuni cutanate peteșiale sau pustulare, artralгии asimetrice, artrite septice, tenosinovite; foarte rar – meningite sau endocardite.
- Conjunctivită purulentă la nou-născut.

Indicații pentru testare

- Simptome sau semne de secreții uretrale
- Cervicită mucopurulentă
- Contact sexual cu o persoană având infecție cu transmitere sexuală (ITS) sau boală inflamatorie pelviană (BIP)

- *Screening* la ITS la cerere pacientului sau în caz de un partener sexual recent nou
- Secreții vaginale patologice și factori de risc pentru ITS (vârstă sub 25 ani, partener sexual recent nou, etc.)
- Epididimo-orhită acută la bărbații sub 40 ani
- BIP acută
- Conjunctivită purulentă la nou-născut.

Laboratorul

- Diagnosticul este stabilit prin identificarea *N.gonorrhoeae* în secrețiile genitale, rectale, faringiene sau oculare
- Testele diagnostice rapide (colorația Gram / albastru de metilen) de microscopie a exsudatului uretral, cervical și rectal facilitează diagnosticul preventiv în majoritatea cazurilor simptomatice prin vizualizarea diplococilor în leucocite
- Examenul prin culturi, precum și, dacă e posibil, reacțiile de amplificare antigenică sau a acizilor nucleici, ar trebuie de efectuat pentru toate mostrele de cercetare. Sunt metode mai sensibile decât examenul direct. Cultura permite testarea sensibilității gonococilor la antibiotice. În cazul pacienților asimptomatici testele de amplificare a acizilor nucleici sunt mai sensibile decât examenul prin culturi
- Diagnosticul oftalmiei gonococice la nou-născuți (*ophthalmia neonatorum*) se confirmă prin bacteriologie pozitivă (examen prin culturi)
- Examenul prin culturi este recomandat și pentru confirmarea cazurilor la copii și femeile în vârstă (sexual inactive).

CONDUITA

Considerații generale

Rezistența *N.gonorrhoeae* la antimicrobiene este în continuă creștere, îndeosebi la peniciline și tetracicline. Sunt variații geografice marcate în rezistența gonococilor la antibiotice, aceasta ar trebui monitorizată prin sistemul de supraveghere locală a susceptibilității.

Indicații pentru tratament

- Identificarea prin microscopie a diplococilor Gram-negativi intracelulari în ariile genitale
- Cultura pozitivă pentru *N.gonorrhoeae* sau testul pozitiv de amplificare antigenică din oricare zonă accesibilă
- Din considerente epidemiologice, dacă un recent partener sexual este confirmat cu infecție gonococică
- În caz de secreții uretrale purulente la bărbați sau cervicită mucopurulentă la femei, când testele diagnostice rapide nu sunt accesibile și după prelevarea mostrelor pentru examenul de laborator. În aceste circumstanțe, este indicat tratamentul combinat pentru infecția gonococică și chlamidiană.

Scheme recomandate pentru infecțiile uretrei, cervixului și rectului

- Ceftriaxonă 250-500 mg, intramuscular (IM), în doză unică, sau
- Ciprofloxacină 500 mg, oral, în doză unică, sau
- Ofloxacină 400 mg, oral, în doză unică, sau
- Cefiximă 400 mg, oral, în doză unică, sau
- Spectinomycină 2 g, IM, în doză unică
- Co-infecția cu *Chlamydia trachomatis* este comună la pacienții cu gonoree. Tratamentul pentru gonoree ar trebui însoțit în mod obișnuit de un tratament eficient pentru infecția cu chlamidii sau de o testare adecvată pentru excluderea co-infecției.

Scheme alternative

- Schemele cu peniciline (de exemplu, amoxicilină 2 g sau 3 g plus probenecid* 1 g oral în doză unică) sunt încă valabile în cazul când se cunoaște sensibilitatea germenilor la peniciline sau când prevalența sușelor penicilino-rezistente este sub 5% și supravegherea post-tratament de rutină este urmată.
- Penicilino-terapia care combină inhibitorii de β -lactamaze (de exemplu, sultamicilină 2,25 g plus probenecid* 1 g în doză unică orală; sau amoxicilină 3 g plus acid clavulanic 250 mg plus probenecid* 1 g în doză unică orală) poate fi o alternativă considerată în cazul stabilirii eficienței în aria locală.

Situații speciale

Sarcină / alăptare

Scheme recomandate:

- Ceftriaxonă 250-500 mg, IM, în doză unică, sau
- Spectinomycină 2 g, IM, în doză unică, sau
- Amoxicilină 2 g sau 3 g, oral, plus probenecid* 1 g, oral, în doză unică în cazul când sușele izolate de *N.gonorrhoeae* sunt sensibile la peniciline.

Gravidele și femeile în lactație nu vor fi tratate cu chinolone și tetracicline.

Gonoreea faringiană

Scheme recomandate:

- Ceftriaxonă 250-500 mg, IM, în doză unică, sau
- Ciprofloxacină 500 mg, oral, în doză unică, sau
- Ofloxacină 400 mg, oral, în doză unică.

Tratamentele în doze unice cu peniciline sau spectinomycină au o eficacitate scăzută în eradicarea gonoreei faringiene.

Alergia la β -lactamice

Scheme recomandate:

- Ciprofloxacină 500 mg, oral, în doză unică, sau
- Spectinomycină 2 g, IM, în doză unică.

Epididimită gonococică

Vezi Ghidul pentru conduita epididimo-orchitei

Infecția gonococică diseminată

Conduita recomandată este bazată pe opinia experților și experiența clinică acumulată.

Terapia inițială:

- Ceftriaxonă 1 g, IM sau intravenos (IV), fiecare 24 ore, sau
- Cefotaximă 1 g, IV, fiecare 8 ore, sau
- Ciprofloxacină 500 mg, IV, fiecare 12 ore, sau
- Spectinomycină 2 g, IM, fiecare 12 ore.

Terapia trebuie să dureze 7 zile, dar în cazul ameliorării simptomelor după 24-48 ore poate fi redusă la schemele orale ce urmează:

- Ciprofloxacină 500 mg 2 ori/zi, sau
- Ofloxacină 400 mg 2 ori/zi, sau
- Cefiximă 400 mg 2 ori/zi.

Ophthalmia neonatorum

- Ceftriaxonă 25-50 mg/kg, IV sau IM, în doză unică, maximum 125 mg, sau
- Cefotaximă 100 mg/kg, IM, în doză unică, și
- Irigații conjunctivale frecvente cu soluții saline.

Profilaxia oftalmiei gonococice la nou-născuți se efectuează conform actelor normative în vigoare ale Ministerului Sănătății.

CONDUITAUL PARTENERILOR

Partenerii sexuali vor fi tratați pentru gonoree și infecția chlamidiană, preferabil după o examinare la ITS. Vor fi incluși următorii parteneri: în cazul gonoreei simptomatice, toți partenerii sexuali încadrați în perioada premergătoare de 14 zile sau ultimul partener dacă aceasta este mai lungă; în cazul gonoreei asimptomatice, toți partenerii în limitele a 90 de zile precedente.

Tratamente recomandate pentru parteneri:

- Ceftriaxonă 250 mg, IM, în doză unică, sau
- Ciprofloxacină 500 mg, oral, în doză unică, sau
- Ofloxacină 400 mg, oral, în doză unică, sau
- Cefiximă 400 mg oral în doză unică, sau
- Spectinomycină 2 g, IM, în doză unică, sau
- Amoxicilină 3 g plus Probenecid* 1 g, oral, în doză unică când sursa de *N.gonorrhoeae* este cunoscută ca penicilino-sensibilă.

*Medicamentul nu este înregistrat în Nomenclatorul de Stat

DISPENSARIZAREA (SUPRAVEGHEREA POST-TRATAMENT) ȘI TESTUL DE VINDECARE

Cel puțin o evaluare post-tratament este recomandată pentru a stabili complianța terapeutică, involuția simptomelor și notificarea partenerului (la 7-10 zile, la necesitate – peste o lună). Indicațiile testului de vindecare includ cazurile de:

- persistență a semnelor clinice;
- re-expunere la infecție;
- rezistență posibilă la terapia administrată;

- nerespectare a schemelor de tratament;

Notificarea cazurilor

Infecțiile cu *N.gonorrhoeae* trebuie să fie declarate conform actelor normative în vigoare ale Ministerului Sănătății.

CONDUITA INFECȚIILOR SPECIFICE

CONDUITA INFECȚIEI CU *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

INFECȚIILE UROGENITALE LA ADULȚI

Infecția urogenitală cu *Chlamydia trachomatis* (serotipurile D-K) este cea mai frecventă infecție cu transmitere sexuală (ITS) la ambele sexe în țările Europei. Infecția asimptomatică este comună în special la femei (până la 80% cazuri), deseori rămâne nedagnosticată, duce la infectarea partenerilor sexuali și la sechele de lungă durată. Depistarea partenerilor (contactilor) sexuali are o importanță majoră în diagnosticul și tratamentul persoanelor asimptomatice.

Diagnosticul clinic

Semnele și simptomele principale sunt atribuite în special cervicitei și uretritei, precum și complicațiilor acestora.

Femei

Infecțiile urogenitale sunt simptomatice doar la circa 30% cazuri:

- Cervicită mucopurulentă
- Secreții vaginale purulente
- Durere abdominală inferioară
- Sângerări postcoitale sau inter-menstruală
- Disurie
- Semne de boală inflamatorie pelviană, durere pelviană cronică.

Bărbați

Infecțiile urogenitale sunt simptomatice la circa 75% cazuri:

- Secreție uretrală
- Disurie
- Semne de epididimită și prostatită.

Ambele sexe

Semnele comune pentru femei și bărbați includ:

- Secreție ano-rectală sau disconfort
- Conjunctivită
- Artralgie.

Diagnosticul de laborator

Diagnosticul chlamidian s-a dezvoltat rapid pe parcursul ultimilor ani. Testul ideal ar avea o sensibilitate mai mare de 90% și o specificitate de peste 99%. Metodele de amplificare a acizilor nucleici (AAN) sunt cele mai apropiate de aceste cerințe. Oricum, testul uzual ar trebui să corespundă resurselor disponibile în domeniul sănătății. Pentru *screening* (control frontal) sunt de preferat tehnicile non-invazive de prelevare a probelor (ex.: urina, secreția vulvovaginală).

Cultura celulară

- Limite de sensibilitate: 40-85% când sunt utilizate probele genitale (cervicale, uretrale)
- Avantaje: specificitate înaltă; esențiale pentru diagnosticul medico-legal
- Dezavantaje: necesită calificare; este potrivită examinării unui număr mic de probe invazive (raclaj cervical și uretral).

Imunofluorescență directă (IFD)

- Limite de sensibilitate: 50-90%, variabilă în funcție de numărul de corpusculi elementari din proba prelevată
- Avantaje: este adecvată atât pentru probele recoltate invaziv, cât și pentru cele recoltate non-invaziv (ex.: urina, secreție vulvovaginală)
- Dezavantaje: este laborioasă; nu este potrivită examinării unui număr mare de probe.

Teste imunoenzimice (ELISA)

- Limitele de sensibilitate: 20-85% în funcție de tipul testului utilizat
- Avantaje: permit testarea unui mare număr de probe cu un cost mic; sunt rapide și automatizabile
- Dezavantaje: au specificitate mare numai dacă rezultatele pozitive sunt confirmate cu o altă metodă; pot fi efectuate numai pe probe recoltate invaziv (uretra, cervix).

Reacții de amplificare a acizilor nucleici (PCR, AAN)

- Limite de sensibilitate: 70-95%
- Avantaje: specificitate foarte mare (97-99%); permit testarea unui mare număr de probe recoltate atât invaziv (raclaj cervical și uretral), cât și non-invaziv (urina, secreții vulvovaginale); unele permit și diagnosticul concomitent al infecției gonococice
- Dezavantaje: sunt scumpe; probele trebuie manipulate atent pentru a preveni contaminarea în laborator; inhibitorii pot deveni o problemă, în special pentru probele urinare.

Prelevarea probelor

Femei

Prelevarea invazivă (raclaj cervical și uretral) este indicată în cazul testelor non-AAN, iar pentru reacțiile AAN se poate utiliza atât prelevarea invazivă, cât și cea non-invazivă (urina și secreția vulvovaginală).

Bărbați

Prelevarea invazivă este indicată pentru reacții non-AAN, iar în cazul testelor AAN – metoda invazivă și non-invazivă (urina și secreția uretrală).

Indicații pentru testare

- Simptome de infecție a tractului genital inferior produsă de *Ch.trachomatis*
- Conjunctivită produsă de *Ch.trachomatis*
- Complicații (boală inflamatorie pelviană, artrită reactivă sexual-dobândită, durere pelviană cronică, infertilitate tubară, epididimo-orhită, conjunctivită la adulți) care pot fi cauzate de *Ch.trachomatis*
- Depistarea contactilor și notificarea partenerilor
- *Screening*-ul femeilor tinere adulte cu vârste <25 ani
- *Screening*-ul indivizilor cu parteneri noi sau parteneri multipli care nu utilizează deloc sau nu utilizează consecvent prezervativul
- *Screening*-ul femeilor în timpul sarcinii
- Excluderea infecției cu *Ch.trachomatis* înaintea unor intervenții medicale (la finele sarcinii, contracepție intrauterină, fertilizare artificială).

Testele serologice sunt lipsite de valoare pentru diagnosticul infecțiilor genitale produse de chlamidii, cu excepția limfocitopeniei veneriene. Există mai multe probleme care au exclus utilizarea lor:

- Prevalența bazală a anticorpilor anti-*chlamydia* la populația sexual activă la risc pentru infecție cu *Ch.trachomatis* este mare, ajungând la 45-65% dintre persoanele testate. Această prevalență mare a seropozitivității la pacienți asimptomatici și cu culturi negative reflectă probabil fie o infecție anterioară, fie o infecție asimptomatică, cronică, nedetectabilă cu tehnicile de cultivare existente
- Absența unui debut brusc, zgomotos, în cazul majorității infecțiilor chlamidiene face ca pacienții să fie examinați, de obicei, în perioade în care anticorpii de tip IgM să nu poată fi demonstrați, iar cei de tip IgG să nu înregistreze modificări ale titrului, ceea ce face ca parametrii serologici sugestivi ai unei infecții recente să fie absenți. Acest fapt este întâlnit mai ales la femei
- Debutul simptomelor este mai brusc la bărbații cu uretrită negonococică și seroconversia pentru IgM poate fi demonstrată în majoritatea acestor cazuri
- Infecțiile genitale superficiale (uretrită, cervicită) produc în general un titru mic de anticorpi (1:8-1:256). Dintre bărbați cu uretrită negonococică care au fost inițial seronegativi, dar care au dezvoltat ulterior anticorpi tip IgG anti-*chlamydia*, 60% au avut titru între 1:8 și 1:32, iar restul de 40% – titru între 1:64 și 1:256. La femei, cel mai mare titru (>1:256) a fost mai frecvent observat la cele cu salpingită, titru și mai mare (frecvent >1:1024) – la cele cu perihepatită
- Reactivitatea încrucișată pe care anticorpii anti-*Ch.trachomatis* o au cu *C.pneumoniae* poate împiedica diagnosticul.

Având în vedere limitările menționate anterior, serologia nu poate fi utilizată pentru diagnosticul de caz al infecțiilor genitale produse de chlamidii.

Indicații pentru tratament

- Infecție genitală sau oculară confirmată cu *Ch.trachomatis*
- Infecție cu *Ch.trachomatis* la partenerul sexual (vezi “Conduita partenerilor”)
- În cazul inaccesibilității testării pentru *Ch.trachomatis* la pacienții cu infecție *N.gonorrhoeae* confirmată
- În cazul inaccesibilității testării pentru *Ch.trachomatis* la pacienții cu semne clinice de infecție chlamidiană.

Infecții chlamidiene necomplicate

Scheme recomandate pentru adulți, adolescenți și copii >45kg

- Azitromicina 1 g, oral, în doză unică, sau
- Doxiciclina 100 mg, oral, de 2 ori pe zi, 7 zile.

Scheme terapeutice alternative

- Azitromicină 2 g, oral, în doză unică, sau
- Josamicină 500-1000 mg, oral, de 2 ori pe zi, 7 zile
- Eritromicina* 500 mg, oral, de 4 ori pe zi, 7 zile, sau
- Ofloxacina 200 mg, oral, de 2 ori pe zi, 7 zile, sau
- Roxitromicina 150 mg, oral, de 2 ori pe zi, 7 zile, sau
- Claritromicina 250 mg, oral, de 2 ori pe zi, 7 zile.

Există dovezi care arată că extinderea duratei tratamentului peste 7 zile nu ameliorează rata vindecărilor în infecția chlamidiană necomplicată.

Infecția chlamidiană în sarcină

Scheme terapeutice recomandate

- Eritromicina* 500 mg, oral, de 4 ori pe zi, 7 zile, sau
- Amoxicilina 500 mg, oral, de 3 ori pe zi, 7 zile, sau
- Josamicina 750 mg, oral, de 2 ori pe zi, 7 zile.

Scheme terapeutice alternative

- Eritromicina* 250 mg, oral, de 4 ori pe zi, 14 zile, sau
- Eritromicina* etilsuccinat 800 mg, oral, de 4 ori pe zi, 7 zile, sau
- Eritromicina* etilsuccinat 400 mg, oral, de 4 ori pe zi, 14 zile, sau
- Azitromicina 1 g, oral, doză unică.

Considerații generale

- Tratamentul pacienților infectați previne complicațiile importante rezultante din infecția cu *Ch.trachomatis*, precum și transmiterea acesteia partenerilor sexuali și nou-născuților în caz de graviditate
- Tratamentul trebuie să fie eficient (rata de vindecare >95%), având o complianță înaltă în funcție de minimul efectelor adverse și regimul de administrare ușor
- Pacienții cu infecție chlamidiană trebuie să fie examinați și pentru alte infecții cu transmitere sexuală.

Considerații speciale

- Abstenență sexuală este de recomandat pentru 7 zile după un tratament în doză unică, sau pe parcursul tratamentului de 7 zile, și până la tratarea tuturor partenerilor sexuali curenți
- Azitromicina a demonstrat o eficiență comparabilă cu cea a doxiciclinei în studiile recente. Este de preferat în cazul unei compliance joase la tratament. La bărbați azitromicina va fi preferată în mod general. De asemenea este eficientă în uretrita non-gonococică. Nu se știe dacă doxiciclina este mai eficientă decât azitromicina la femei în boala inflamatorie pelviană asimptomatică (latentă). Boala inflamatorie pelviană simptomatică ar trebui exclusă înaintea administrării tratamentului la femei.
- Doxiciclina are un istoric mai îndelungat de utilizare și avantajul prețului mai redus
- Eritromicina* este mai puțin eficientă decât azitromicina sau doxiciclina, iar efectele adverse gastrointestinale frecvent descurajează pacienții, micșorând compliancea tratamentului
- Roxitromicina și claritromicina sunt antibiotice macrolide alternative cu avantaj de concentrație tisulară înaltă; sunt mai bine tolerate de pacienți, având un profil de siguranță înalt
- Ofloxacină are o eficacitate similară doxiciclinei și azitromicinei, dar este mai scumpă și nu are avantaj în dozaj. Alte chinolone nu sunt eficiente la sigur împotriva infecției chlamidiene.
- Compliancea tratamentului se referă și la informatizarea pacientului despre modul de transmitere a chlamidiei, complicații, importanța conduitei partenerilor sexuali, algoritmul de diagnostic și tratament, efectele adverse posibile.

Considerații speciale pentru gravide

- Doxiciclina și ofloxacină sunt contraindicate la femeile gravide
- Eritromicina* estolat este contraindicată în perioada sarcinii din cauza hepatotoxicității relatate la medicament
- Datele preliminare sugerează că azitromicina este inofensivă și eficientă. Totodată, la moment, sunt date insuficiente pentru recomandarea azitromicinei în calitate de tratament de rutină la femeile gravide
- De recomandat testarea repetată peste 3 săptămâni după tratament, deoarece nici una din schemele propuse nu prezintă eficacitate maximală, iar reacțiile adverse frecvente la Eritromicină* descurajează pacientul, micșorând compliancea la tratament.

Considerații speciale pentru persoanele HIV-infectate

- Persoanele cu HIV și infecția chlamidiană vor beneficia de același tratament ca și pacienții fără infecția HIV.

Conduita partenerilor

- Pacienții vor fi instruiți să refere partenerii săi sexuali pentru evaluare, testare și tratament
- Vor fi supuși evaluării, testării și tratamentului partenerii care au avut ultimul contact sexual cu pacientul în perioada de 60 zile anterioară debutului clinic sau stabilirii diagnosticului la pacient
- Partenerii la risc chlamidian vor fi informați și invitați pentru evaluare, iar tratamentul din considerente epidemiologice va fi oferit și în cazul testelor negative
- Pacienții și partenerii sexuali vor fi instruiți să se abțină de relații sexuale până la finisarea unui tratament corect (7 zile după schema de doză unică sau după completarea schemei de 7 zile).

Monitorizarea post-terapeutică (dispensarizarea)

- Monitorizarea microbiologică nu este strict necesară după tratamentul cu doxiciclină sau azitromicină, dar poate fi folositoare în educația pentru sănătate, monitorizare partenerilor și garantarea vindecării
- Indicații posibile pentru examinarea post-terapeutică:
 - asigurarea vindecării pacientului
 - infecție asimptomatică cu *Ch.trachomatis*
 - persistența simptomelor
 - o eventuală nerespectare (non-complianță) a schemei terapeutice indicate
 - posibilitatea re-infecției
 - după tratament cu Eritromicină* (risc înalt de insucces terapeutic)
- Temporizarea testului post-terapeutic de vindecare: cultura, IFD, ELISA – peste 2 săptămâni; reacții AAN – peste 3-4 săptămâni.
- Examinarea repetată post-terapeutică a femeilor după câteva luni poate să prezinte o strategie efektivă pentru detectarea re-infecției cu chlamidii și previne morbiditatea în unele categorii de populație (ex.: adolescenți).

INFECȚIILE CHLAMIDIENE LA NOU-NĂSCUȚI

Infecția cu *Ch.trachomatis* la nou-născuți rezultă în cazul expunerii perinatale la cervixul infectat al mamei. Copiii născuți de mame cu chlamidii netratate prezintă un risc înalt la infecție și vor fi monitorizați și tratați corespunzător. *Screening*-ul prenatal al femeilor gravide poate preveni infecția chlamidiană la nou-născuți. Infecțiile asimptomatice a oro-faringelui, tractului genital și rectului sunt eventuale la nou-născuți.

Diagnosticul clinic

- Infecția perinatală inițială cu *Ch.trachomatis* implică mucoasele ochiului, oro-faringelui, tractului urogenital și rectului
- Infecția cu *Ch.trachomatis* se manifestă cu semne de conjunctivită, făcându-și apariția la 5-12 zile după naștere

- *Ch.trachomatis* este o cauză comună a pneumoniei subacute afebrile cu instalare la 1-3 luni de vârstă. Semnele caracteristice sunt tusa *staccato* (sacadată) repetată, *tachypnoea* și infiltrate difuze bilaterale la radiografie.

Diagnosticul de laborator

- Probele conjunctivale pentru izolarea culturii și alte teste se vor obține din reversul pleoapelor
- Pneumonia: probele pentru testare la chlamidii se vor colecta din naso-faringe
- Cultura tisulară rămâne standardul de referință pentru pneumonia chlamidiană; dacă este accesibil vor fi testate aspiratele din trahee și biopsiatele din plămâni
- Testul de microimunofluorescență la anticorpii anti-*Ch.trachomatis* este oportun pentru diagnosticul pneumoniei chlamidiene la nou-născuți, dar nu este în toate cazurile accesibil. Titrul IgM 1:32 este sugestiv cu certitudine pentru *Ch.trachomatis*.

Indicații pentru testare

- Simptome clinice de conjunctivită
- Simptome clinice de pneumonie.

Tratamentul

Scheme recomandate pentru conjunctivită și pneumonie

- Eritromicina* 50 mg/kg/zi, oral, divizat în 4 prize, 10-14 zile
- Monoterapia topică cu antibiotice este inadecvată pentru tratamentul infecției chlamidiene și nu este necesară în cazul administrării tratamentului sistemic.

Monitorizarea post-terapeutică

Monitorizarea post-terapeutică a sugarilor este recomandată. Eficacitatea Eritromicinei* este de circa 80%. O cură suplimentară poate fi necesară. Dacă după terminarea tratamentului conjunctivita cu incluziuni recidivează, trebuie reluat tratamentul cu Eritromicină* timp de 14 zile. Eventualitatea unei pneumonii chlamidiene concomitente trebuie luată în considerație.

Considerații generale

- Exsudatul ocular al nou-născuților prelevat pentru examinare la *Ch.trachomatis* va fi testat și pentru *N.gonorrhoeae*
- Toate cazurile de conjunctivită la nou-născuți trebuie tratate atât pentru *N.gonorrhoeae*, cât și pentru *Ch.trachomatis*, aceste două infecții fiind frecvent asociate.
- Diagnosticul de certitudine pentru infecția cu *Ch.trachomatis* confirmă necesitatea tratamentului chlamidian atât pentru nou-născuți, cât și pentru mame și partenerii lor.

Profilaxia oculară

- Profilaxia oculară neonatală cu soluție de nitrat de argint sau unguente cu antibiotice nu este eficientă în prevenirea transmiterii perinatale a infecției chlamidiene de la mamă la nou-născut. Oricum, profilaxia oculară cu acești agenți previne oftalmia gonococică.

INFECȚIILE CHLAMIDIENE LA COPII

Abuzul sexual poate fi una din cauzele infecției chlamidiene la copiii pre-adolescenți, chiar dacă infecția *Ch.trachomatis* perinatală a naso-faringelui, tractului urogenital și rectului poate persista mai mult de 1 an.

Diagnosticul

Din cauza unor eventuale investigații criminale și procedurilor legale pentru abuz sexual, diagnosticul *Ch.trachomatis* la copiii pre-adolescenți necesită o specificitate înaltă oferită de izolarea culturii celulare. Culturile vor fi confirmate prin identificarea microscopică a incluziunilor intracitoplasmice caracteristice, preferabil cu ajutorul anticorpilor monoclonali fluorescein-conjuțați specifici la *Ch.trachomatis* (IFD). De asemenea este recomandată combinația diagnostică a culturii celulare și reacțiilor AAN (PCR).

Tratamentul

Scheme recomandate

- Copiii <45kg: Eritromicina* 50mg/kg/zi, oral, divizat în 4 prize, 10-14 zile
- Copiii care au ajuns vârsta de 8 ani sau a căror greutate este >45 kg, având vârste sub 8 ani: se vor utiliza scheme de tratament cu azitromicină ca și pentru adulți.

Monitorizarea post-terapeutică:

- Culturile de control post-terapeutic sunt necesare pentru asigurarea eficacității tratamentului
- Eficacitatea tratamentului cu eritromicină este aproximativ de 80%; a doua cură de tratament poate fi necesară.

CONDUITA INFECȚIILOR SPECIFICE

CONDUITA TRICHOMONIAZEI UROGENITALE

INTRODUCERE

Agentul causal *Trichomonas vaginalis* este un protozoar flagelat. La femei se depistează în vagin, uretră și glandele parauretrale. Afectarea izolată a uretrei se produce doar în mai puțin de 5% cazuri, iar interesarea uretrală combinată cu cea vaginală are loc în mai bine de 90% cazuri. La bărbați infecția, de obicei, afectează uretra, dar poate fi identificată și sub sacul prepuțial, pe leziunile penisului și chiar în prostată. La adulți transmiterea este aproape în exclusivitate pe cale sexuală cu inoculare intravaginală sau intrauretrală.

Diagnosticul clinic

Simptome subiective

Femei

- 10-50% sunt asimptomatice
- Cele mai frecvente simptome includ secreția (leucoreea) vaginală, pruritul vulvar, disuria, sau mirosul fetid
- Mai rar, poate fi relatat disconfortul abdominal inferior.

Bărbați

- 15-50% bărbați cu *T. vaginalis* sunt asimptomatici și se prezintă, de obicei, în calitate de parteneri sexuali ai femeilor infectate
- Cea mai frecventă manifestare este secreția uretrală și/sau disuria, care nu se deosebește cu nimic de uretrita din alte cauze. Mai pot fi simptome ce includ iritațiile uretrale și micțiunile frecvente
- Mai rar, pacientul acuză o secreție purulentă consistentă, sau complicații de genul prostatitei.

Semne obiective

Femei

- Secreție vaginală în circa 70% cazuri – variază în consistență de la modestă și spumoasă la abundentă și densă; leucoreea clasică galben-spumoasă se constată doar la 10-30% femei
- Vulvita și vaginita sunt frecvent asociate cu trichomoniază
- Circa 2% paciente vizual prezintă colul cervical în căpșună (cervicită), la examinare colposcopică ponderea acestui semn crește
- La 5-15% femei nu se depistează semne la examinare clinică.

Bărbați

- Secreție uretrală în 50-60% cazuri, de obicei, doar în expresie mică sau moderată
- Absența semnelor clinice obiective, chiar și în prezența simptomelor subiective care sugerează uretrita

- Mai rar, balanopostită.

Complicații

- Tot mai multe studii relatează ca infecția cu *T. vaginalis* poate avea un efect defavorabil asupra gravidității și este asociată cu naștere prematură și greutate joasă la naștere. Oricum, există studii recente care demonstrează că tratamentul pentru infecția cu *T. vaginalis* pe parcursul gravidității nu are beneficii și poate dăuna sarcinii. Astfel, testarea femeilor gravide asimptomatice nu este recomandată ca una de rutină
- La bărbați, inocularea în prostată poate cauza o prostatită cronică, trenantă și rezistentă la tratament.
- Există dovezi că infecția concomitentă cu *trichomonas* poate crește transmiterea sexuală a infecției HIV.

Diagnosticul de laborator

Femei

- Microscopia directă a microorganismului într-un frotiu proaspăt nativ (în soluție fiziologică) sau fixat cu acridin oranj, materialul fiind prelevat din fornixul vaginal posterior; va confirma diagnosticul în circa 70% cazuri confirmate prin culturi; la bărbați sensibilitate scade până la 30%; microscopia trebuie efectuată cât mai repede după prelevarea probei pentru a evita diminuarea motilității agentului cauzal
- Examenul pe culturi este standardul de aur în diagnostic, are o sensibilitate și specificitate de 95%; unul din cele mai eficiente medii de cultură se consideră Diamond TYM sau modificările acestuia
- Reacția de polimerizare în lanț (PCR) a devenit recent disponibilă, având o sensibilitate și specificitate superioară de aproape 100%, comparabilă cu examenul pe culturi
- Trichomonadele sunt raportate uneori în examinarea citologică a cervixului, sensibilitatea acestei metode constituind aproximativ 60% cu o rată înaltă de cazuri fals-pozitive; în asemenea cazuri se cuvine a confirma diagnosticul prin examenul pe culturi sau frotiu prelevat din vagin.

Bărbați

- Examenul pe culturi din uretră sau a primei porții de urină va permite confirmarea diagnosticului în 60-80% cazuri; ponderea de depistare crește când sunt aplicate ambele metode.

Conduita

Recomandări generale

- Partenerii sexuali trebuie tratați simultan; pacienții vor fi îndrumați să evite contactele sexuale (inclusiv oro-genitale) până la finalizarea tratamentului și a perioadei de supraveghere

- Este necesar ca pacienții să primească explicații detaliate despre infecția respectivă, fiind accentuate consecințele pe termen lung asupra sănătății pentru ei și partener(ul)ii lor; este utilă și informația clară în formă scrisă
- *Screening*-ul pentru eventuale co-infecții urogenitale trebuie propus atât femeilor, cât și bărbaților

Tratamentul

Frecvența înaltă a infecției vaginale combinate cu cea uretrală, precum și a glandelor parauretrale, dictează necesitatea tratamentului sistemic pentru asigurarea vindecării. Absoluta majoritate (circa 95%) a sușelor de *T. vaginalis* sunt foarte susceptibile la metronidazol și alți 5-nitroimidazoli (Tinidazol*, ornidazol, nimorazol, secnidazol). Totodată, există și o pondere de 20-25% de vindecare spontană, fără tratament.

Scheme standard

- Metronidazol 2 g, oral, doză unică, sau
- Tinidazol*, 2 g, oral, doză unică, sau
- Metronidazol 500 mg, de două ori pe zi, 7 zile.

Aparent, cura în doză unică are o complianță mai înaltă, în schimb sunt date care dovedesc o pondere mai înaltă de eșecuri terapeutice pentru aceasta, în special când partenerii nu sunt tratați simultan.

Atenție

Pacienții trebuie preveniți să nu consume alcool pe durata tratamentului, precum și cel puțin timp de 48 ore după tratament, pentru a evita posibilitatea reacției disulfiram-like (efect antabus).

Alergie

Nu există alternative eficiente pentru 5-nitroimidazoli. În cazul alergiei dovedite, se recomandă procedura de desensibilizare la metronidazol.

Sarcina și lactația

Meta-analiza datelor disponibile a constatat că nu există teratogenicitate dovedită la metronidazol pe parcursul primului semestru de sarcină. Totodată, este interzisă depășirea dozelor din schemele standard pe parcursul sarcinii. Metronidazolul pătrunde în laptele mamei și alterează gustul acestuia. Astfel, depășirea dozelor din schemele standard trebuie evitată pe durata lactației.

Eșec de tratament

- Verificați complianța pentru tratament și excludeți exgurgitarea prin vomă a metronidazolului
- Verificați posibilitatea re-infecției
- Verificați dacă partenerul a fost tratat

Conduita terapeutică ulterioară

- Pacienții care nu au răspuns la prima cură de tratament, de regulă, răspund la cura repetată în schemă standard
- Dacă și aceasta a eșuat, iar cele menționate mai sus au fost excluse, tratamentul trichomoniazei urogenitale rebele la tratament poate deveni o provocare terapeutică majoră
- Testarea sensibilității la medicamente a trichomonadelor depistate în cultură, precum și folosirea altor 5-nitroimidazoli și/sau asocierea tratamentului cu macrolide, fluorchinolone și amoxicilină (la persoane după 18 ani), poate fi o soluție
- La femei eficacitatea tratamentului crește la asocierea tratamentului sistemic cu cel intravaginal
- Dacă și aceste măsuri nu dau efectul scontat, după o argumentare explicită oferită pacientului și obținerea acordului în scris, se propun schemele în doze înalte de Metronidazol sau Tinidazol*
- Toxicitatea Metronidazolului în doze înalte și cure prelungite este mai înaltă decât a Tinidazolului*
- Este absolut necesară monitorizarea pacienților pe durata tratamentului și a supravegherii ulterioare în sensul unor eventuale reacții adverse (neurologice, hematologice, digestive).

Scheme în doze înalte

- Metronidazol 2 g pe zi, oral sau intravenos, 3-5 zile, sau
- Tinidazol* 2 g, 1-2 ori pe zi, 5 zile, excepțional până la 10 zile.

Conduita partenerilor sexuali

- Partenerii sexuali trebuie testați, în măsura posibilităților, la întregul spectru de infecții cu transmitere sexuală
- Partenerii trebuie tratați pentru o eventuală trichomoniază indiferent de rezultatele testării
- Dacă un partener este depistat cu o altă infecție uro-genitală, tratamentul pentru trichomoniază se administrează inițial, după care acesta se testează repetat și se tratează corespunzător.

Infecția cu *T. vaginalis* la copii

Trichomonas poate fi achiziționat perinatal, inclusiv conjunctival, de circa 5% copii născuți de mame infectate și necesită tratament corespunzător. Infecția prin contact habitual la fetițe prepubescente este foarte rară și poate sugera un contact sexual ilicit, cazul urmând să fie examinat în context medico-legal.

Monitorizarea post-terapeutică

De regulă, testul de vindecare este indicat în cazul când pacienții rămân simptomatici după tratament sau dacă survine o recidivă.

CONDUITA INFECȚIILOR SPECIFICE

CONDUITA HERPESULUI GENITAL

INTRODUCERE

Primo-infecția cu virusul herpes simplex tip I (VHS-1) sau tip II (VHS-2) poate evolua simptomatic la nivelul porții de intrare (peribucal sau perigenital) sau să fie asimptomatică și, prin urmare, boala rămâne nedignosticată. Semnele generale pot însoți primo-infecția ca și în alte maladii virale acute. În continuare, virusul în stare de latență trece în ganglionul nervos senzitiv respectiv, de unde periodic se reactivează cauzând leziuni simptomatice sau descărcare virală asimptomatică. Herpesul genital poate fi cauzat atât de VHS-1 (în mod obișnuit cauzează herpesul oro-labial), cât și de VNS-2. Infectarea cu acești viruși rezultă într-o boală inițială identică. Totodată, recurențele ulterioare sunt mai frecvente pentru maladia cu VHS-2 decât cu VHS-1.

Riscul de transmitere

Riscul de transmitere pare să fie maximal pe parcursul recurențelor sau în prodrom. Pacienților li se va sugera abținerea sexuală în aceste perioade. Transmiterea poate avea loc și în absența recurențelor lezionale ca rezultat al descărcării subclinice virale. Eficacitatea prezervativului în prevenirea transmiterii sexuale nu a fost formal estimată. Riscul este mai mare în cazul transmiterii de la bărbat la femeie decât *viceversa*. Infecția cu VSH-1 deja instalată reduce riscul seroconversiei cu VSH-2 în cuplurile cu serodiscordanță.

DIAGNOSTICUL

Clinic

Deși herpesul genital clasic poate fi recunoscut prin prezența leziunilor tipice papuloase evoluând spre cele veziculose și eroziv-ulceroase, fiind asociate cu adenită locală și, în cazurile de recurență, precedate de simptome prodromale, trăsăturile clinice pot fi foarte variate. Majoritatea pacienților suferă leziuni atipice, care pot fi cu ușurință confundate cu alte infecții genitale și dermatoze. În cazurile atipice, unde ar fi posibil, diagnosticul clinic va fi completat de cel paraclinic.

Laboratorul

Detectarea și specificarea (tipizarea) virusului

Confirmarea infecției este esențială și specificarea tipului viral este de recomandat pentru diagnostic, pronostic-consiliere și conduită.

Diagnosticul de laborator este bazat pe detectarea directă a VHS în leziunile genitale (tabelul 1). Calitatea probelor are o importanță crucială, iar colectarea va fi efectuată direct de la baza leziunilor. VHS este un virus labil și cultura virală

reușită depinde de menținerea temperaturii joase (4°C), transportarea rapidă a probelor în laborator, evitarea ciclului de înghețare-dezghetare. Factorii locali (resursele laboratorului, distanța) trebuie luate în considerație pentru deciderea strategiei de testare. Stadiul leziunilor determină succesul detectării virale. Testele negative nu exclud infectarea. Pacienții vor necesita testări repetate pentru a definitiva diagnosticul.

Tabelul 1. Detectarea VHS în leziuni

Parametri	Cultura virală	Detectarea antigenică (imuno-fluorescență directă), testul Tzanck	Testul imuno-enzimatic (EIA/ELISA)	Reacții AAN (PCR)
Sursă	Frotiu / raclaj	Frotiu-amprentă / bioptate tisulare	Frotiu / raclaj	Frotiu / raclaj
Sensibilitate	Înaltă >90%	Joasă	80%	Cea mai înaltă
Specificitate	Înaltă	Înaltă	Înaltă	Controlul contaminării
Avantaje	Permite tipizarea virală și sensibilitatea la antivirale folosind anticorpii monoclonali	Nu este scump	Costul mic și viteza	Permite tipizarea, sensibilitatea maximală
Dezavantaje	Transportarea probelor, este laborioasă, scumpă	Nu este destul de sensibilă	Nu este destul de sensibilă, nu permite tipizarea virală	Nu există chituri comerciale, este scumpă

Serologia

Majoritatea testelor comerciale curent disponibile pentru detectarea anticorpilor VHS nu sunt tip-specifice (de exemplu, testul de fixare a complementului și multe teste imuno-enzimatic). Aceste teste au o valoare joasă în conduita VHS genital. Or, testele comerciale tip-specifice devin actualmente accesibile și sunt de talia EIA / ELISA (cu glicoproteina G: gG₁, gG₂) sau de tip Western blot.

Pentru a lua amploare, răspunsul imun tip-specific poate dura 8-12 săptămâni după infectare. Examinarea serologică deplină pentru VHS genital necesită o cercetare dublă pentru anticorpii anti-VHS-1 și anti-VHS-2, proporția cazurilor de VSH-1 fiind destul de înaltă. Testele VHS-1 tip-specifice sunt considerabil mai puțin sensibile și specifice în comparație cu cele pentru VHS-2.

Valoarea *screening*-ului ITS pentru anticorpi anti-VSH la toți vizitatorii clinicii și pacienții antenatali nu a fost stabilită.

Înainte de introducere în practică, testele de cultură virală și de validare (ex.: Western blot) vor fi evaluate complet pentru sensibilitate, specificitate și reproductibilitate. Valoarea acestor teste pentru conduita pacienților nu a fost estimată complet, ele aducându-și, totuși, contribuția în cazurile de ulceratii genitale recurente de etiologie necunoscută, pentru consilierea pacienților cu episoade inițiale ale bolii și consilierea partenerilor asimptomatici ai pacienților cu infecția VHS-2.

Deoarece anumite sechele psihologice adverse pot apărea în rezultatul identificării unei infecții asimptomatice cronice, în clinicile respective se va efectua documentarea cazurilor de testare tip-specifică la anticorpii anti-VHS.

CONDUITA

Primul epizod clinic de herpes genital

Indicații pentru tratament

Primul epizod clinic de herpes genital este frecvent asociat cu o evoluție îndelungată a bolii. Mulți pacienți netratați vor suporta complicații generale și locale. Terapia poate avea o eficacitate înaltă și trebuie instituită chiar și în cazul suspiciunii clinice.

Antiviralele

Pacienții încadrați în primele 5 zile de la debutul episodului, sau în timpul formării noilor leziuni, vor primi antivirale orale. Aciclovirul, valaciclovirul și famciclovirul sunt toate eficiente în reducerea severității și duratei episodului. Agenții topici sunt mult mai puțin eficienți decât cei administrați oral.

Unica indicație pentru utilizarea terapiei intravenoase este dificultatea pacienților de a înghiți sau de a tolera medicația orală din cauza vomitării. Terapia intravenoasă nu acționează evoluția naturală a infecției herpetice genitale.

Schemele recomandate (toate pentru 5 zile):

- Aciclovir 200 mg, oral, de 5 ori, sau
- Famciclovir 250 mg, oral, de 3 ori, sau
- Valaciclovir 500 mg, oral, de 2 ori.

Alegerea se va face individual de clinicieni, luând în considerație costul terapiei și complianța pacientului.

Măsuri de susținere

Se recomandă aplicarea soluțiilor saline și analgezia corespunzătoare. Analgezicele topice se vor utiliza cu precauție, dat fiind riscul sensibilizării locale.

Consilierea

Consilierea pacienților cu primul episod de herpes genital va include o discuție la următoarele subiecte: sursa posibilă de infectare; evoluția naturală a maladiei incluzând riscul descărcării virale subclinice; opțiunile de tratament; riscul și căile de transmitere (sexuală și altele); riscul de transmitere la făt în timpul gravidității și necesitatea informării obstetricianului și moașei; consecințele infectării de către bărbații infectați a partenerelor neinfectate în timpul sarcinii; posibilitatea informării partenerilor.

Conduita complicațiilor

Spitalizarea poate fi necesară în cazul de:

- retenție urinară

- meningism
- simptome generale severe
- circumstanțe sociale adverse.

Dacă este necesară cateterizarea, este de preferat cea suprapubiană din motive atât teoretice (pentru a preveni infecția ascendentă), cât și practice.

Situații speciale – pacienți HIV-pozitivi cu primul episod de herpes genital

Nu sunt studii controlate referitor la durata și dozajul tratamentului. Unii clinicieni susțin utilitatea unei cure terapeutice de 10 zile.

Monitorizarea post-terapeutică

Pacienții vor fi monitorizați până la rezolvarea episodului și finisarea consilierii. Monitorizarea ulterioară poate fi necesară pentru excluderea altor cauze de ulceratii genitale care pot coexista. Pacienții vor fi invitați la consultație în cazul unor eventuale recurențe.

Herpes genital recurent

Indicații pentru tratament

Recurențele herpesului genital au o evoluție auto-limitată și, la general, manifestă simptome minore. Decizia despre conduita optimă a recurențelor clinice se va lua de comun acord cu pacientul. Strategiile terapeutice includ tratamentul de susținere de sine însuși, tratamentul antiviral episodic și terapia antivirală supresivă. Cea mai bună strategie pentru conduita unui anumit pacient poate varia pe parcurs în funcție de frecvența recurențelor, severitatea simptomelor și semnelor individuale. Pentru majoritatea pacienților conduita se va limita doar la tratamentul de susținere, redus la aplicații saline sau gel petrolat topic.

Tratamentul episodic antiviral

Administrarea orală a aciclovirului, valaciclovirului și famciclovirului este efectivă în reducerea duratei și severității recurențelor în herpesul genital. Reducerea duratei prezintă o mediană de 1-2 zile la majoritatea pacienților. Valaciclovirul nu este mai mult sau mai puțin potent decât aciclovirul. Famciclovirul nu a fost comparat cu aciclovirul. Famciclovirul și valaciclovirul nu au fost comparate. Ambii, famciclovirul și valaciclovirul, au o schemă de dozaj de 2 ori/zi, aceasta fiind mai simplu de respectat decât regimul de 5 ori/zi. Dacă este aleasă terapia episodică a recurențelor, pacientul trebuie să aibă o prescripție de medicament antiviral, astfel încât tratamentul să fie inițiat cât mai precoce la apariția prodromului sau a primelor leziuni genitale. În cazul inițierii precoce de către pacient a tratamentului cu Valaciclovir, se vor reduce 1 din 10 puseuri lezionale din cadrul evoluției episodului curent.

Scheme terapeutice recomandate, toate pentru 5 zile:

- Aciclovir 200 mg, oral, de 5 ori/zi, sau
- Valaciclovir 500 mg, oral, de 2 ori/zi, sau

- Famciclovir 125 mg, oral, de 2 ori, plus măsuri de susținere incluzând aplicații saline și gel petrolat.

Tratamentul supresiv antiviral

Toate studiile vizând terapia supresivă au fost efectuate pe pacienții cu o rată de recurențe de ≥ 6 episoade anuale. Oricum, și pacienții cu o rată de recurențe mai mică, de asemenea, vor reduce rata recurențelor sub tratament. Numărul recurențelor la care merită de început terapia supresivă rămâne a fi subiectiv și necesită o apreciere individuală, luând în considerație rata recurențelor pe de o parte, iar pe de alta – costul și complianța tratamentului.

Experiența tratamentului supresiv antiviral ține, în special, de utilizarea aciclovirului. Siguranța, eficacitatea și rezistența la tratamentul prelungit cu aciclovir a fost evaluată pe durata a 11 ani de supraveghere continuă.

Schemele recomandate

Doza zilnică optimală pentru aciclovir în cadrul tratamentului supresiv este de 800 mg. Numai un singur studiu clinic publicat, evaluând diferite scheme de dozaj, a conchis că eficiența schemei de 200 mg 4 ori/zi este clinic superioară celei de 400 mg 2 ori/zi. Or, abilitatea de a respecta administrarea de 4 ori/zi determină hotărârea de prescriere individuală a schemei pentru fiecare pacient.

Terapia supresivă utilizând famciclovirul (250 mg 2 ori/zi) a fost comparată doar cu *placebo* și nu cu schema antivirală standard. Valaciclovirul a câte 250 mg 2 ori/zi a fost demonstrat având o eficacitate similară cu aciclovirul 400 mg 2 ori/zi. Valaciclovirul în doză zilnică unică de 500 mg/zi adecvat suprimă recurențele la pacienții cu rata recurențelor < 10 pe an. În cazul unei rate de atac mai frecvente (> 10 recurențe pe an) doza valaciclovirului ce permite controlul leziunilor este mai mare – 1000 mg/zi. Aciclovirul în doză zilnică unică nu suprimă recurențele herpesului genital.

Terapia trebuie întreruptă peste cel puțin 1 an de tratament antiviral continuu pentru a reevalua frecvența recurențelor. Douăzeci la sută din pacienți vor demonstra o reducere semnificativă în frecvența recurențelor comparativ cu nivelul anterior tratamentului. Perioada minimă de întrerupere a tratamentului supresiv pentru reevaluare este de 2 recurențe. Este inofensiv și rezonabil de a reîncepe tratamentul supresiv în cazul continuării recurențelor cu o rată inacceptabil de înaltă.

Pentru prevenirea simptomelor clinice pot fi utile și cure scurte de terapie supresivă în cazul unor pacienți (ex.: vacanță, examene, etc.).

Descărcarea virală și transmiterea VHS sub tratament supresiv

Descărcarea subclinică a infecției virale se produce la unii indivizi cu VHS-1 și/sau VHS-2 genital. Descărcarea virală este mai posibilă la pacienții cu VHS-2 genital pe parcursul primului an după infectare sau la persoanele cu recurențe simptomatice frecvente. Rezultatele unui studiu au arătat, că aciclovirul 400 mg 2 ori/zi substanțial a redus atât numărul femeilor cu descărcare virală subclinică, cât

și numărul zilelor în care are loc această descărcare virală. Tratamentul supresiv cu aciclovir reduce, dar nu elimină, descărcarea virală asimptomatică. Nu se știe deocamdată măsura în care tratamentul supresiv poate preveni transmiterea VHS.

CONDUITA ÎN SITUAȚII SPECIALE

Herpesul și co-infecția HIV

La persoanele cu imunodeficiențe ale sistemului imun pot să apară ulceratii mucocutanate persistente și/sau severe, frecvent pe arii întinse din regiunea perianală, scrotală sau peniană. Aceste leziuni pot fi dureroase și atipice, ceea ce face diagnosticul clinic dificil. Istoricul natural al erupției herpetice poate fi modificat.

Majoritatea leziunilor herpetice la persoanele infectate cu HIV vor răspunde la aciclovir, dar la o doză mai mare, administrată pe o perioadă mai lungă decât durata standard recomandată în funcție de forma clinică.

În unele cazuri pacienții pot dezvolta tulpini virale mutante care au deficit de timidin chinază, ceea ce face că tratamentul standard să devină inefficient. Aceste cazuri se vor trata în colaborare cu medicul infecționist utilizând Fosarnetul*, ganciclovirul, trifluridina.

Algoritmul de tratament al herpesului la pacienții imunocompromiși: pacientul nu răspunde la schema standard → dozajul aciclovirului se majorează la 800 mg 5 ori/zi → obținerea culturii și cercetarea susceptibilității → leziunile accesibile se vor trata topic cu trifluridină fiecare 8 ore până la vindecare → în cazul leziunilor non-accesibile se va administra Fosarnet* 50 mg/kg, i/venos, 2 ori/zi până la vindecare.

Conduita partenerilor

Nu există evidență de a sugera recomandării pentru notificarea partenerilor. Aceasta se va efectua în mod individual pentru fiecare caz. Chestiuni ce merită atenție în notificarea partenerilor:

- Descărcarea virală asimptomatică joacă un rol major în transmiterea infecției VHS
- Notificarea partenerilor este opțiunea eficientă pentru depistarea indivizilor asimptomatici în cazul asocierii cu testarea la anticorpii tip-specifici
- După notificare, circa 50% din femeile asimptomatice sero- pozitive pentru VHS-2, vor recunoaște pe parcurs recurențele herpesului genital. Este posibil de a preveni transmiterea prin educarea pacienților să recunoască recurențele simptomatice
- În ciuda faptului că nu există o evidență să demonstreze că atât tratamentul antiviral, cât și educarea / notificarea pacienților intervin în transmiterea infecției la nivel populațional, se prezintă logic de a crește conștientizarea diagnosticului la pacienți cu scopul de a preveni transmiterea infecției pe viitor.

Herpesul în sarcină

Conduita gravidelor cu primul episod de herpes genital

Maladie stabilită în primul și al doilea trimestru al sarcinii

- Conduita femeilor va depinde de clinica acestora și va invoca utilizarea aciclovirului oral sau intravenos în doze standard
- Conduita sarcinii în perioadele precoce va fi precaută, anticipându-se nașterea vaginală
- Aciclovirul continuu în ultimele 4 săptămâni ale gravidității poate preveni recurența la termenul nașterii și, prin urmare, necesitatea nașterii prin secție cezariană.

Maladia stabilită în al treilea trimestru al sarcinii

- Secția cezariană trebuie prevăzută la toate femeile, în deosebi la cele cu recurențe în ultimele 6 săptămâni ale gravidității, dat fiind riscul foarte înalt de diseminare și transmitere în timpul nașterii
- Dacă nașterea vaginală este inevitabilă, se va indica tratamentul cu aciclovir atât pentru mamă, cât și pentru copil.

Conduita gravidelor cu herpes genital recurent

- Culturile genitale pentru herpes efectuate în fazele avansate ale sarcinii nu sunt indicate pentru pronosticarea diseminării virale în timpul nașterii
- Pentru prevenirea herpesului neonatal, nu se va efectua secția cezariană femeilor, care nu au leziuni genitale la momentul nașterii
- Este indicată nașterea vaginală în cazul recurențelor simptomatice scurte de herpes genital pe parcursul semestrului trei de graviditate și dacă nu vor fi leziuni genitale la naștere
- Nu a fost dovedit beneficiul obținerii probelor pentru cultivare virală la naștere pentru identificarea femeilor cu descărcare virală asimptomatică.

Conduita femeilor cu leziuni genitale la momentul nașterii

Datele existente estimează riscul pentru făt la naștere normală (vaginală) fiind destul de mic și acesta trebuie comparat cu riscul secției cezariene pentru mamă.

Notă: Nici unul din antivirale nu este licențiat pentru utilizare în graviditate. Experiența acumulată ține în special de aciclovir și acesta ar fi de preferat vizavi de famciclovir și valaciclovir în cazul indicațiilor clinice.

Prevenirea herpesului neonatal

- În orice strategie de prevenire a herpesului neonatal trebuie implicați ambii părinți
- Toate gravidele în timpul primei vizite la ginecolog vor fi intervievate despre istoricul de herpes personal sau la partenerii sexuali
- Femeile fără istoric de herpes genital, fiind partenere ale bărbaților cu herpes genital, vor fi instruite cu insistență să se abțină de contacte sexuale în timpul

recurențelor focale. Utilizarea conștientă a prezervativului în timpul gravidității poate esențial micșora riscul de infectare

- Gravidele vor fi preîntâmpinate despre riscul infectării cu VHS-1 în rezultatul contactelor oro-sexuale
- La momentul nașterii toate femeile, și nu numai cele cu un istoric de herpes genital, vor fi minuțios inspectate vulvar pentru semne clinice de infecție herpetică
- Mamele, personalul de deservire, rudele și prietenii cu leziuni orale vor fi avertizați despre riscul unei potențiale transmiteri a infecției virale în perioada postnatală.

Conduita nou-născuților

Copiii născuți de la mame cu primul episod de herpes genital la naștere

- Cultura VHS a urinei și maselor fecale, precum și probele din oro-faringe, ochi și de pe suprafețele afectate pentru a permite identificarea precoce a copiilor infectați
- Beneficiile și riscurile potențiale în cazul inițierii aciclovirului intravenos fără de a se aștepta rezultatele culturii rămâne de discutat
- Dozaj: Aciclovir 10mg/kg, i/venos, de 3 ori/zi, 10-21 zile
- Dacă terapia cu aciclovir nu este inițiată imediat, nou-născuții vor fi monitorizați pentru semnele de letargie, febră, subalimentare și leziuni.

Copii născuți de la mame cu herpes genital recurent la momentul nașterii

- Un set de probe pentru cultura virală colectate după naștere sunt utile pentru identificarea precoce a infecției
- Copiii, născuți de mame cu herpes recurent cu istoric îndelungat, au un risc foarte scăzut de a face boala
- Părinții vor fi sfătuiți să raporteze imediat orice semne de infecție virală (letargie, febră, subalimentare și leziuni).

CONDUITA INFECȚIILOR SPECIFICE

CONDUITA CONDILOAMELOR ACUMINATE (VERUCILOR ANO-GENITALE)

INTRODUCERE

Condiloamele (*Condylomata acuminata*) sunt veruci ano-genitale benigne cauzate de *papiloma* virusurile umane (PVU), genotipurile 6 și 11 fiind depistate în >90% cazuri. Pacienții cu veruci vizibile pot fi infectați simultan cu PVU de risc oncogenic înalt, cum ar fi tipurile 16 și 18, care inițiază leziuni subclinice asociate cu neoplazii intraepiteliale (NI) și cancer anogenital.

DIAGNOSTIC

Clinic

Localizare multifocală

Leziunile preferă zonele supuse traumatizării sexuale și pot fi solitare, dar mai frecvent includ 5-15 leziuni de 1-10 mm în diametru. Verucile pot conflua în plăci întinse, mai ales la indivizii imunodeprimați și diabetici.

La bărbații necircumciși cavitatea prepuțială (coroana glandului, șanțul balanoprepuțial, frenul, versantul mucos al prepuțului) este, de regulă, afectată, pe când la bărbații circumciși este implicată, în special, teaca penisului. Totodată, verucile pot apărea pe scrot, aria inghinală, perineu și regiunea anală. La femei leziunile afectează labiile mari și mici, clitorul, meatul uretral, perineul, regiunea anală, vestibulul, himenul, vaginul și ectocervixul. Meatul uretral este afectat la 20-25% bărbați și 4-8% femei. Verucile anale rar sunt găsite proximal de linia dentată. Verucile intra-anale sunt, de regulă, consecința practicării sexului anal.

Morfologia multiformă

Culoarea verucior variază de la roz-roșu (veruci nekeratinizate), alb-suriu (keratinizare marcată) la cafeniu-negru (leziuni pigmentate). Condiloamele tind să nu fie pigmentate, dar dacă sunt, se localizează pe ariile pigmentate (labiile mari, teaca penisului, pubis, regiunea inghinală, perineu și regiunea anală).

Tipul leziunilor

Condiloamele sunt prezente în 3 forme principale:

Verucile acuminate predomină pe epiteliul mucos, așa ca versantul mucos al prepuțului, meatul urinar, labiile mici, vagin, cervix, anus și canalul anal, dar pot afecta inclusiv și ariile intertriginoase (regiunea inghinală, perineul și regiunea perianală). Aceste formațiuni digitate au o bază dermală bine vascularizată și, dacă nu sunt mascate sub keratinizarea pronunțată, prezintă aspectul tipic punctat discontinuu și/sau arcuit.

Verucile papulare sunt frecvente pe epiteliul keratinizat (versantul cutanat al prepuțului, corpul penian, scrot, vulva laterală, pubis, perineu și regiunea perianală), fiind hiperkeratozice sau pigmentate, nu prezintă iregularități digitate caracteristice verucilor acuminate și necesită un diagnostic diferențial. Papulele pigmentate și leucoplazice de culoare brun-roșu sunt sugestive pentru papuloza bowenoidă.

Leziunile maculare se manifestă pe membranele mucoase având variații de culoare subtile (alb-suriu, roz-roșu sau roșu-cafeniu).

Neoplazia intraepitelială: papuloza bowenoidă și boala Bowen

Papuloza bowenoidă (PB) și boala Bowen (BB) sunt leziuni vizibile asociate cu tipurile oncogene de PVU, în special PVU 16, care cauzează neoplazia intraepitelială masivă (gradul III). Se deosebesc clinic, dar mult importantă este vârsta pacientului: PB apare la 25-35 ani și BB – la 40-50 ani sau mai târziu. În cazul PB sunt prezente leziuni maculo-papulare cu o suprafață netedă catifelată; tonul culorii pe membranele mucoase este brun-roșcat sau alb-suriu, iar pe ariile cutanate – de la cenușiu-suriu la brun-negru.

Condiloma gigantă (tumora Buschke-Löwenstein)

Aceasta este o variantă clinică foarte rară asociată PVU 6 și 11, caracterizată de o creștere agresivă pe verticală în structurile dermale subiacente. Tabloul histologic este complex, prezentând arii de condilom benign asociate cu focare de celule epiteliale atipice sau de carcinom spinocelular cu un grad înalt de diferențiere. Diagnosticul de tumoră Buschke-Löwenstein frecvent necesită biopsii chirurgicale multiple, procedee de tomografie computerizată sau rezonanță magnetică.

Semnele clinice și implicațiile psiho-sexuale

Verucile anogenitale sunt deranjante și pot afecta viața sexuală. Ele cauzează anxietate, simțul de vină, ciudă și pierdere de autorespect și pot crea îngrijorări pe viitor privind fertilitatea și riscul cancerului. Semnele fizicale pot să includă inflamația, fisurarea, pruritul, sângerarea și dispareunia.

Evaluarea clinică

Scopul examinării este asigurarea diagnosticului și tratamentului adecvat, precum și minimalizarea consecințelor psiho-sexuale. Prin înlăturarea manifestărilor morbide, riscul transmiterii PVU, probabil, se reduce. Se vor propune și testele pentru evaluarea unor eventuale ITS asociate. Documentarea topică a leziunilor solitare, multiple sau în plăci, înainte de a începe tratamentul, permite evaluarea remiterii ulterioare a leziunilor inițiale și identificarea dezvoltării oricăror altor leziuni noi.

Inspecția clinică atentă la ambele sexe a genitalelor externe se va efectua sub o iluminare clară și puternică. Este recomandabilă utilizarea lupei pentru detectarea leziunilor mici.

De menționat că 25% femei de asemenea au veruci acuminat cervicale și/sau vaginale; până la 50% prezintă leziuni plate sau leziuni de neoplazie intraepitelială cervicală (NIC). Circa o treime din femeile cu neoplazie intraepitelială vulvară (NIV) au și NIC și/sau neoplazie intraepitelială vaginală (NIVA) asociată. În acest context, toate femeile cu veruci anogenitale se vor examina în specule (valve) ginecologice pentru identificarea eventualelor veruci vaginale și/sau cervicale coexistente. Spre deosebire de leziunile vulvare, examinarea histologică de rutină este obligatorie pentru leziunile cervicale în tratament, biopsia prelevându-se sub ghidarea colposcopică.

Meatoscopia

Buzele meatului pot fi întoarse pe dos folosind globulele de vată, dar o inspecție completă a fosei naviculare presupune procedeul de “meatoscopie” utilizând specule mici (dilatatoare) sau otoscopul; circa 5% cazuri necesită examinări urologice pentru delimitarea marginilor proximale ale leziunilor. Ca regulă, uretra posterioară a pacienților de sex masculin nu este implicată în proces fără de o creștere premergătoare sau simultană a verucilor în meatul uretral.

Anoscopia

Verucile perineale și perianale asociate coexistă la o treime de pacienți, motiv pentru care este necesară inspecția acestor arii, în cazul verucilor anale, anoscopia se va efectua până la linia dentată.

Testul cu acidul acetic

După aplicarea acidului acetic 5%, leziunile PVU pot să devină alb-surii pentru câteva minute. Deoarece testul are o specificitate joasă, este de recomandat numai în clinicile specializate, unde colposcopia este disponibilă, și nu este indicat pentru examinarea *screening* (de rutină). Oricum, testul poate fi de folos în identificarea leziunilor, pentru efectuarea biopsiei de precizie și pentru demarcarea leziunilor supuse ulterior tratamentului chirurgical. Rezultatele fals-pozitive sunt comune în cazul proceselor inflamatoare (ex.: *lichen sclerosus et atrophicus*, lichen plan, psoriasis, balanopostită și vulvovaginită, eczemă, herpes genital și micro-abraziuni), evidențiind margini zimțate neregulate cu nuanțare albicioasă. Mai poate fi observată și hiperemia subiacentă de intensitate variată, iar capilarele nu prezintă tabloul vascular caracteristic pentru PVU.

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial include o serie de stări dermatologice incluzând moluscul contagios, fibro-epiteliomul și keratoza seboreică. Oricum, cea mai frecventă aparență care produce confuzii la bărbați este cea fiziologică de papule sidefii ale penisului și se dezvoltă la adolescenți, când apar 1-3 rânduri de papule discrete non-confluente cu mărimi de 1-2 mm, situate în circumferință pe marginea glandului și/sau simetric pe ariile adiacente frenului. Ele sunt mici, cu suprafața netedă, nu se contopesc și nu prezintă aspectul vascular caracteristic

condiloamelor. La femei condiloamele trebuie să fie deosebite de papilele fiziologice având forme regulate, non-confluente, preponderent simetrice, situate pe suprafața internă a labiilor mici și pe vestibul (*micropapillomatosis labialis*). Glandele sebacee prepuțiale și vulvare sunt deseori prezente la indivizii sănătoși având aspectul de leziuni multiple, discrete, sur-gălbui, neindurate, situate pe versantul intern al prepuțului și a labiilor mici.

Examinarea histologică

Biopsia nu este indicată pentru leziunile acuminate multiple cu apariție recentă (vezi tabelul nr.1), dar este recomandată în cazurile atipice pentru diagnostic diferențial sau în orice caz când originea benignă a leziunilor papuloase sau maculoase este pusă la îndoială, cum ar fi relevantele PB, BB și condiloamele gigante.

Biopsia se efectuează sub anestezie locală infiltrativă, preferabil după 10 minute de la aplicarea anesteziei topice, utilizându-se biopsia *punch*, tehnica excizională sau biopsia forceps (cu clește).

Tab.1

Diagnostic – punctele cheie

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1) Histologia de rutină nu este necesară pentru verucile acuminate multiple cu apariție recentă la pacienții sub 35 ani2) Biopsia de rutină este indicată, de regulă, când există aspecte de diagnostic diferențial în cazul verucilor papulare și maculare, precum și la pacienții trecuți de 35-40 ani cu leziuni verucoase3) Tipizarea PVU din verucile ano-genitale nu suplimentează informație clinică utilă4) Testul cu acidul acetic poate fi de folos în delimitarea maladiei înainte de biopsie sau tratament chirurgical |
|---|

CONDUITA

General

Așteptările rezonabile privind tratamentul sunt vindecarea sau cel puțin remisiunea de durată a verucilor și/sau a simptomelor. Principalul neajuns al terapiilor disponibile este acela, că nu există o metodă de eradicare definitivă a verucilor, care să mențină absența clinică și să elimine virusul. Ratele recurențelor, incluzând leziunile noi pe cele tratate anterior sau cele inițial primare, frecvent constituie 20-30%. Toate tratamentele sunt însoțite de reacții cutanate locale incluzând prurit, arsuri, eroziuni și durere. Unele cure necesită multiple vizite repetate la medic și nu convin pacientului.

Scheme recomandate

Terapia la domiciliu

- Podofilotoxină (cremă 0,15% sau soluție 0,5%)
- Imiquimod* (cremă 5%)

Terapia la clinică / oficiu medical

- Electrochirurgie/laser/chiuretaj/foarfece-excizie
- Crioterapie
- *icloracetic (TCA)

Clinicienii, care tratează pacienții cu veruci, trebuie să cunoască și să asigure disponibilitatea ambelor scheme, cel puțin unul din procedeele de tratament la domiciliu și unul de terapie la clinică / oficiu medical. Alegerea terapiei depinde de morfologia și răspândirea verucilor, se realizează de comun acord medic-pacient. De obicei, pacienții au un număr relativ mic de veruci, care pot fi eliminate utilizând modalitățile curative disponibile. Pacienții cu maladia limitată (1-5 veruci) pot beneficia de o terapie simplă la oficiul medical. Se cunoaște și faptul regresiei spontane a verucilor la unii pacienți, în aceste cazuri nu este indicat nici un tratament.

Terapia la domiciliu

- *Podofilotoxină soluție 0,5% și cremă 0,15%*

Podofiloxitoxina, un extract purificat al plantei *podophyllum*, se leagă de microtubulii celulari, inhibă diviziunea mitotică și induce necroza condiloamelor, aceasta realizându-se maximal la 3-5 zile de la aplicare. Eroziunile și ulcerările ce apar la necrotizarea verucilor sunt superficiale și se vindecă în câteva zile.

Fiecare cură de tratament cu podofilotoxină cuprinde aplicații zilnice de sine stătătoare de 2 ori/zi pentru 3 zile, urmate de 4-7 zile de repaus. Utilizarea podofilotoxinei în soluție de 0,5% este convenabilă pentru verucile penisului. Oricum, verucile vulvare și anale sunt realmente mai eficient tratate cu podofilotoxină în cremă de 0,15%, atunci când auto-examinarea cu degetul și senzațiile tactile facilitează procedura de aplicare.

La bărbații necircumciși, în 70-90% cazuri de veruci acuminate, leziunile vor dispărea peste 1-2 cure de podofilotoxină soluție 0,5%, iar 60-80% din pacienți se vor elibera de verucile penisului după 1-4 cure. Eficacitatea soluției este mai mică la femei și bărbații circumciși, care vor obține vindecarea în mai puțin de 50% cazuri. Ratele de vindecare cu podofilotoxină cremă 0,15% pentru verucile vulvare și anale sunt de 60-80%, în cazul când pacienții se tratează singuri timp de 1-4 cure. Rata recurențelor cu preparatele de podofilotoxină variază între 7-38%. Verucile, care nu se rezolvă după 4 cure, vor fi tratate cu alte metode. Verucile meatului uretral și cele pe piele keratinizată sunt frecvent refractoare la tratament.

Până la 50-65% pacienți aflați sub tratament cu podofilotoxină vor avea semne secundare tranzitorii și acceptabile de arsuri, dureri minore, eritem și/sau eroziuni pe durata necrotizării verucilor. Efectele adverse sunt, de obicei, asociate doar pe parcursul primei cure de tratament. Ocazional, din cauza durerii, bărbații necircumciși pot să confrunte probleme tranzitorii de retracție a prepușului.

- *Imiquimod* cremă 5%*

Imiquimod* (*imidazoquinolinamine*) este un compus asemănător nucleozidelor, care prin aplicare topică acționează pe veruci ca un imunomodulator, inducând producerea locală de interferon alfa și gama, precum și recrutarea celulelor imune,

în special a limfocitelor T CD4+. Acest proces poate fi urmat de o regresie imuno-indusă a verucilor, care este acompaniată de o reducere a ADN-ului PVU.

Imiquimod* cremă, disponibil în ambalaje mici de o singură folosință, este aplicat pe veruci de 3 ori pe săptămână, seara la culcare, în dimineața următoare ariile de aplicare se spală cu săpun moale și apă. Tratamentul continuă până la înlăturarea verucilor (maximum până la 16 săptămâni). Reacții locale pot intervine pe ariile sub tratament, la necesitate acesta poate fi întrerupt pentru câteva zile.

În studiile clinice pivot, înlăturarea verucilor a fost înregistrată la 56% pacienți. Mai multe femei (77%) decât bărbați (40%) s-au vindecat de veruci, în lotul masculin de studiu predominând bărbații circumciși. Femeile au avut o mediană de timp mai scurtă (8 săptămâni) pentru curățire de veruci comparativ cu bărbații (12 săptămâni). A fost semnalată o rata joasă (13%) a recurențelor.

Cea mai frecventă reacție adversă la utilizarea cremei Imiquimod* a fost eritemul, stabilit la 67% pacienți din studiul clinic pivot, la majoritatea fiind de o intensitate slabă la moderată. Numai 1% pacienți au întrerupt terapia din cauza reacțiilor locale pe ariile de aplicare. Totuși, într-un studiu european mai recent vizând bărbații necircumciși, care a arătat o rată de curățire de 62% după 13 săptămâni de terapie, a fost semnalat că 29% din bărbați au solicitat pauze de administrare în tratament, iar 6% l-au întrerupt din cauza eroziunilor și/sau arsurilor.

Situații speciale

Podofilotoxina este contraindicată pe perioada sarcinii, iar femeile de vârste reproductive trebuie să asigure contracepția sau să se abțină de activitatea sexuală penetrantă pe perioada tratamentului. Nu au fost efectuate studii de utilizare a cremei Imiquimod* la femeile gravide, dar medicamentul s-a dovedit a nu fi teratogenic în studiile efectuate pe animale.

Reacțiile cutanate la podofilotoxină se dezvoltă în general la a 3-a zi de tratament și la Imiquimod* – după 3-4 săptămâni. Majoritatea se rezolvă spontan în perioada a câtorva zile de pauză în tratament.

O complicație rară dar importantă este dificultatea în retracția prepuțului din cauza eroziunilor dureroase sau edemului la tratarea verucilor multiple din cavitatea prepuțială. În aceste cazuri pacienții vor fi avizați să se adreseze repetat pentru observație medicală. În oficiile medicale terapia acestor complicații va include spălături zilnice cu soluții saline și aplicarea sub prepuțiu a dermatocorticoizilor până la ameliorare.

Terapia la clinică / oficiu medical

• *Tratamentul chirurgical*

Nu este posibil de a definitiva metoda chirurgicală de primă linie, deoarece aceasta depinde de distribuția verucilor, tradițiile locale, posibilitățile clinicii și experiența medicului. Chirurgia poate fi utilizată ca terapie primară și majoritatea pacienților pot fi tratați sub anestezie locală. Utilizarea în mod obișnuit pentru 10-15 minute a cremei pentru anestezie locală este de recomandat înainte de a efectua anestezia

infiltrativă, aceasta micșorând semnificativ disconfortul injecțiilor. Utilizarea lidocainei pentru infiltrare, până la 100 mg (5 ml de 2% sau 10 ml de 1%), asigură o anestezie rapidă a epitelului. Adrenalina ca adjuvant reduce sângerarea, dar este contraindicată la penis și în regiunea clitorului. Anestezia infiltrativă duce la separarea și elevarea leziunilor exofite, ușurând înlăturarea precisă și păstrând punctile cutanate neimplicate pentru procesul optimal ulterior de re-epitelizare. Punctul terminus în înlăturarea țesuturilor este inspecția dermului papilar subiacent, luând în considerație că distrugerea excesivă poate duce la fibrozare și cicatrizare. Când este efectuat cu grijă, un tratament chirurgical simplu lasă un rezultat cosmetic satisfăcător, cu excepția unor depigmentații care sunt dezavantajante pe o piele foarte pigmentată.

Toate leziunile tratate chirurgical eventual vor dispărea. Totuși, independent de tehnica operatorie, 20-30% pacienți vor dezvolta leziuni noi la marginile țesuturilor tratate și/sau pe ariile distante.

- *Foarfece-excizia, electrochirurgia și terapia cu laser*

Excizia superficială cu foarfecele este utilă în cazul unui număr mic de leziuni și dacă poate fi asistată cu diatermie pentru controlul sângerării și distrugerea oricăror veruci / țesuturi vizibile după excizie.

Dispozitivele electrochirurgicale moderne utilizează sisteme monopolare, unde curentul electric vine de la electrodul activ (bilă sau ansă), trece prin corpul pacientului și revine la garnitura de întoarcere a electrodului.

Emisia laserelor cu dioxid de carbon cuprinde spectrul infraroșu. Energia emisă este focusată pe țintă de un sistem de oglinzi și lentile, fiind bine absorbită de toate tipurile de țesuturi. Deoarece absorbția totală a energiei dioxidului de carbon are loc în circa 0,1 mm de piele, se pot obține densități de putere foarte mari pe volume tisulare mici.

Atât electrochirurgia cât și terapia cu laser trebuie efectuate cu utilizarea măștilor chirurgicale, fiind asigurată și evacuarea fumegărilor rezultante.

- *Chirurgia propriu-zisă*

Verucile extinse pe prepuțiu sunt uneori mai bine rezolvate prin circumcizie decât prin alte terapii, micșorând astfel riscul fimozei. Verucile intra-anale sunt indicate de a fi înlăturate de proctolog sub anestezie generală. De asemenea, la copii și în cazul pacienților sensibili cu veruci extinse pe ariile vulvo-anale, anestezia generală este de preferat pentru procedeele chirurgicale.

- *Crioterapia*

Mecanismul de acțiune a crioterapiei constă în obținerea necrozei epidermo-dermice și a trombozei microvascularizării dermice. Tratamentul este de obicei efectuat la intervale săptămânale, folosindu-se la fiecare ședință tehnica de înghețare-dezghetare-înghețare. Aplicarea deschisă a azotului lichid poate fi efectuată cu un dispozitiv spray sau direct cu tampoane de aplicare, înghețând leziunea și marginea sănătoasă a acesteia pentru circa 20 secunde. În sistemele închise cu crio-sonde se utilizează circulația CO₂, N₂O sau N₂, sonda este presată ușor pe suprafața umezită cu gel salin sau lubrifiant, iar înghețarea este efectuată până la formarea "haloului" de înghețare de câțiva milimetri în jurul leziunii.

Crioterapia are avantajul de a fi simplă în manipulare, este necostisitoare și rar cauzează cicatrizare sau depigmentare semnificativă. Studiile clinice menționează o eficacitate de 63-89%. Totuși, tehnicile de aplicare sunt dificil de standardizat, frecvent fiind necesare și ședințe repetate.

- *Acidul tricloracetic (TCA) 80-90% soluție*

Acidul TCA este un agent caustic care cauzează necroză celulară. Acesta este aplicat direct pe suprafața verucii cu un aplicator având un vârf de vată. Este eficace pentru înlăturarea verucilor mici acuminat sau a celor papulare și mai puțin pentru cele keratinizate sau mari. Rata răspunsului curativ inițial este de 70-81%, dar rata recurențelor atinge 36%. Pot fi necesare aplicații multiple la intervale de 1-2 săptămâni, dar tratamentele repetate nu sunt bine tolerate, deoarece cauzează senzații de arsuri puternice timp de 10 minute după aplicații. Acidul TCA este extrem de agresiv și utilizarea prea insistentă poate cauza dureri excesive, ulcerații profunde dermice și cicatrizare (vezi tabelul nr.2). Un agent neutralizator (ex.: bicarbonatul de sodiu) trebuie să fie la îndemână în caz de aplicație excesivă sau de vărsare accidentală. Când este folosit corect se formează ulcerații superficiale, care se vindecă fără cicatrici notabile. Acidul TCA poate fi utilizat și în timpul sarcinii.

Notă. Un alt agent caustic, Solcoderm, fabricat în Elveția, conținând acidul nitric, acetic, lactic și oxalic, este pe larg utilizat în Federația Rusă pentru tratamentul topic al verucilor ano-genitale. Oricum, comunicările despre eficacitatea acestuia nu sunt suficiente.

- *Terapii ce nu sunt recomandate în mod general*

Din cauza anumitor neajunsuri, incluzând eficacitatea joasă și toxicitatea, utilizarea de rutină a interferonilor, 5-fluoruracilului sau podofilinei nu este de recomandat în practica medicală primară. În instituțiile specializate 5-fluoruracilul este câteodată folosit pentru verucile uretrale, iar alfa- și beta-interferonii – ca adjuvanți ai tratamentului chirurgical în cazurile problematice. Podofilina* 20-25%, un extract nestandardizat de rășină din planta *podophyllum*, este necostisitoare în producere, dar posedă o eficacitate moderată, pare că are și proprietăți mutagenice *in vitro*. Totuși, semnificațiile *in vivo* ale acestor date î-și așteaptă elucidarea. A fost semnalată și toxicitatea sistemică la podofilină, la aplicare în cantități mai mari intervine o intoxicație sistemică severă cu exod fatal cauzată de supresia măduvei osoase, afectarea sistemului nervos central și criza cardiovasculară.

Tab.2

Tratament – punctele cheie

- 1) Terapiile de primă linie vor obține rezolvare verucilor la majoritatea pacienților pe parcursul a 1-6 luni, totuși boala continuă să persiste la o treime din pacienți
- 2) Terapia la domiciliu poate fi propusă în majoritatea cazurilor ca una de primă linie pentru atacul primar asupra verucilor acuminat. Rata răspunsului curativ pentru verucile acuminat este de 90%, dar pentru leziunile papulare și maculare doar 50%
- 3) Leziunile izolate mici pot fi ușor tratate sub anestezie locală prin foarfece-excizie, diatermie, crioterapie sau cu acidul TCA

- 4) Acidul TCA nu trebuie folosit pe leziuni mari, iar ședințele multiple nu sunt bine tolerate de pacienți
- 5) Leziunile apărute pe arii noi, în timpul tratamentului sau după înlăturarea verucilor, nu necesită schimbarea modalității de tratament
- 6) Persistența sau reapariția pe aceleași arii a leziunilor tratate indică, de obicei, necesitatea de schimbare a modalității de tratament
- 7) Pacienții vor fi supervizați periodic până la înlăturarea verucilor
- 8) Pacienții vor fi informați că reținerea sexuală pe parcursul tratamentului poate să reducă simptomele de durere și disconfort asociate terapiei

CONSILIEREA PACIENȚILOR

Informarea și consilierea pacienților sunt fundamentale pentru o conduită adecvată, necesită sprijin și lipsă de acuzare. Acestea se vor axa pe esența maladiei, așteptările terapeutice, complicațiile eventuale și perspectiva comportamentului sexual (vezi tabelul nr.3).

Tab.3

Consilierea pacienților – puncte cheie

- 1) Pacienții vor primi informații clare, preferabil în scris, privind cauzele, tratamentul, rezultatele așteptate și complicațiile eventuale ale verucilor anogenitale
- 2) Pacienții vor fi reasigurați că înlăturarea verucilor poate lua 1-6 luni, iar ulterior persistă posibilitatea recurențelor, vindecarea completă se va produce mai devreme sau mai târziu
- 3) Fumătorii cu leziuni recalcitrante vor fi avizați să se lase de fumat, deoarece există corelații dovedite a acestuia cu dezvoltarea verucilor
- 4) Avizați femeile să solicite regulat examinări de *screening* citologic. Reasigurați pacientele că riscul cancerului cervical este redus și există destul timp pentru detectarea și înlăturarea oricăror forme de neoplazie intra-epitelială cervicală
- 5) Încurajați pacienții să folosească protecția de barieră (condomul) cu pacienții sexuali noi până la finisarea cu succes a terapiei. Utilizarea condomului într-o relație stabilă poate să nu fie indicată, deoarece la momentul consultației partenerul este deja expus la infecție. Folosirea prezervativului nu influențează morbiditatea PVU-asociată, odată ce infecția a fost stabilită la individ
- 6) Datorită duratei mari de latență după transmitere, dezvoltarea condiloamelor numai la un partener într-o relație stabilă nu indică inevitabil la un contact sexual în afara acestei relații
- 7) Partenerii curenți și, de dorit, alți parteneri pe perioada ultimilor 6 luni, ar trebui să fie examinați pentru prezența leziunilor, precum și pentru educație sanitară și consiliere despre ITS și prevenirea acestora.

REFERIREA LA SPECIALIȘTI

Majoritatea verucilor ano-genitale pot fi asistate fără referire la alți specialiști atât din punct de vedere al diagnosticului, cât și al tratamentului. Referirea la specialiști se recomandă după cum urmează în tabelul nr.4:

Referirea la specialiști

Problema	Specialist
Copii	Pediatru
Neoplazie intra-epitelială Veruci vaginale	Ginecolog / urolog / proctolog / dermatolog cu deprinderi de colposcopie
Veruci la femei gravide	Obstetrician
Veruci mari extinse	Dermatovenerolog, urolog, ginecolog
Evoluție îndelungată	Dermatovenerolog, urolog, ginecolog
Dificultăți în diagnosticul diferențial	Dermatovenerolog, urolog, ginecolog
Veruci intra-uretrale	Urolog
Veruci anale	Dermatovenerolog, proctolog
Imunosupresie	Dermatovenerolog, ginecolog

În prima perioadă a sarcinii verucile pot să se extindă și multiplice. Verucile genitale prezente la momentul nașterii sunt asociate cu riscul de 1:400 de dezvoltare la nou-născuți a papilomatozei juvenile a laringelui. Nu există dovezi că tratamentul diminuează acest risc, cu toate că reducerea încărcăturii virale pare a fi utilă.

Imunosupresia, ca consecință a infecției HIV sau cauzată iatrogen în rezultatul transplantării tisulare, este legată de o creștere semnificativă a condiloamelor multicentrice și refractare, precum și a neoplaziei intra-epiteliale. Centrele de Control al Maladiilor din SUA (CDC) recomandă *screening*-ul citologic anual pentru femeile HIV-pozitive, aceiași se propune și pentru femeile cu transplanturi tisulare.

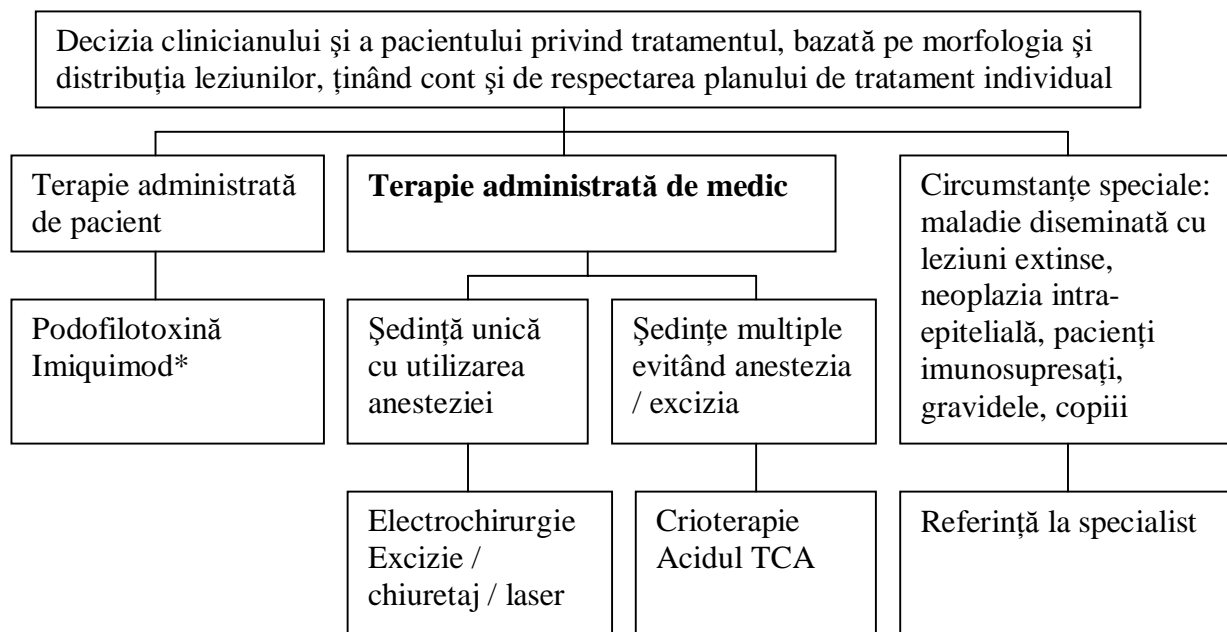
Verucile genitale la copii pot rezulta din câteva căi de transmitere: achiziționare la naștere prin transmiterea PVU în tractul genital matern; auto-inoculare din verucile degetelor; transmitere non-sexuală de la membrii familiei sau persoanele îngrijitoare. Totuși, totdeauna trebuie exclusă posibilitatea abuzului sexual. Datele studiilor în serie au demonstrat abuzul sexual față de minori în 43% cazuri de veruci genitale la copii. Astfel, copii cu veruci genitale vor fi asistați de o echipă multidisciplinară de specialiști ce va include și medicul pediatru.

REZUMAT

O serie largă de terapii sunt disponibile pentru tratamentul verucilor genitale externe. Unele pot fi aplicate de pacient la domiciliu, altele se efectuează în instituțiile medicale. Alegerea terapiei depinde de morfologia și extinderea verucilor, de experiența medicului și de preferințele pacientului.

Algoritmul prezentat în figura nr.1 face un sumar al recomandărilor privind terapia verucilor în sistemul sanitar. În ciuda tratamentului utilizat, PVU pot persista în țesuturile adiacente, aceasta rezultând în recurențe și necesitatea curelor ulterioare de tratament. Așa cazuri vor fi referite la specialiști, care vor folosi opțiunile de chirurgie colposcopic ghidată și de terapie adjuvantă cu interferoni.

Algoritmul tratamentului verucilor ano-genitale externe în sistemul sanitar



CONDUITA INFECȚIILOR SPECIFICE

CONDUITA ÎN SCABIE

Transmiterea căpușei *Sarcoptes scabiei* are loc prin contact direct corporal, de obicei prelungit; cu toate că în anumite cazuri, în special în scabia crustoasă (scabia norvegiană), transmiterea se petrece și prin hainele sau lenjeria infectată.

Căpușele sunt capabile să sape șanțuri și să traverseze stratul cornos al persoanei infectate timp de o oră. Hipersensibilitatea la proteazele din fecalele căpușei poate genera reacții de hipersensibilitate locală și la distanță.

DIAGNOSTICUL

Clinic

- Simptomul principal este pruritul, care apare la 2-6 săptămâni după infectare. La o persoană reinfectată pruritul re apare în 1-4 zile
- Examenul relevă linii caracteristice de culoare argintie, cu o lungime medie de 0,5 cm, care pot fi văzute în piele ca șanțuri săpate de căpușe (șanțuri acariene). Localizarea tipică include spațiile interdigitale ale mâinilor și picioarelor, articulația carporadială, suprafața extensoare a cotului, regiunea mamelonului la femei, penisul și scrotul la bărbați, plicile axilare anterioare
- Veziculele perlate, papulele sau nodulii, precum și leziunile de grataj (excoriațiile), sunt deseori prezente și în aria genitală
- Manifestările clinice ale scabiei crustoase vor fi descrise mai jos.

Indicațiile pentru testare

Acestea sunt importante, de fapt, pentru primul pacient, înainte de luarea măsurilor epidemiologice de rigoare, de exemplu, instalarea carantinei într-o instituție:

- Examenul microscopic direct în hidroxid de potasiu al probei din epidermul superficial, obținute prin raclajul șanțului acarian cu bisturiul
- Clinicienii experimentați pot obține materialul pentru microscopia directă din șanțul acarian cu un ac de seringă
- A fost utilizat și examenul direct cutanat pentru depistarea căpușelor, folosind stereomicroscopul epiluminiscent.

CONDUITA

Indicațiile pentru testarea de rutină la ITS

Un istoric de comportament de risc pentru ITS la pacienții cu scabie sexual activi.

Indicațiile pentru tratament

- Semne clinice caracteristice
- Contacte cu risc înalt de contaminare: persoane cu contact prelungit sau frecvent (ex.: prin intermediul mâinilor) necesită tratament chiar și în caz, când nu prezintă simptome

- Contacte cu risc scăzut de contaminare: persoane cu contact indirect (ex.: lenjeria de pat) necesită tratament în cazul scabiei crustoase (vezi mai jos).

Scheme recomandate

Eficacitatea, tolerabilitatea și costul călăuzește alegerea modului de tratament. Calitatea evidenței în ce privește comparația unei metode de tratament cu alta este săracă. Analiza Cochrane a relevat următoarele: un studiu mai larg și altul pe un lot mai mic de pacienți nu a semnalat diferențe în ratele de vindecare clinică pentru permetrină și lindan; în alte două trialuri mici s-a raportat avantajul permetrinei. Datele referitoare la tratamentul topic cu benzil benzoat, crotamiton*, aletrină, Malation* (și ivermectin) sunt limitate. Tratamentul oral cu ivermectin a fost monitorizat, dar concomitent s-au înregistrat decese în timpul tratamentului. Astfel, acesta nu a fost licențiat de nici o țară pentru tratamentul scabiei la oameni; în prezent se admite numai în tratamentul scabiei crustoase (vezi mai jos), atunci când nu este posibilă administrarea tratamentului topic.

- Permetrina* 5% (o aplicare pentru 8-12 ore) este efectivă și bine tolerată, dar costul poate fi o problemă. În unele țări Permetrina* de 2,5% este folosită în tratamentul copiilor <5 ani, metoda nefiind dovedită într-o evidență publicată
- Lindanul 1% (o aplicare pentru 8-12 ore) este efectiv, dar poate cauza efecte adverse neurologice, datorate absorbției sistemice a preparatului din piele. Nu este aprobat în toată Europa. Ghidul ITS al Centrelor de Control al Maladiilor din SUA (CDC) nu recomandă folosirea preparatului în tratamentul copiilor <2 ani. Ghidul din Olanda recomandă evitarea folosirii lindanului în cazul: (a) copiilor prematuri; (b) copiilor sub al 10-a procentil de creștere; (c) copiilor cu epilepsie; (d) copiilor cu afecțiuni generalizate pre-existente ale pielii (eczemă)
- Benzil benzoatul 20-25% (trei aplicații la 24 ore) pare a fi efectiv, dar necesită aplicare pentru trei zile consecutiv. Un studiu indică combinarea benzil benzoatului 22,5% cu disulfiram 2% drept efectivă într-o singură aplicare. Aplicarea la copii a benzil benzoatului 10% este aprobată în unele țări, inclusiv în Republica Moldova. Benzil benzoatul poate provoca dermatită de contact
- Sulful (6-33%) în diverse preparări poate acționa ca un scabicid. Este efectiv, foarte ieftin și fără efecte adverse, dar pătează înbrăcămintea și necesită cel puțin 3 aplicări zilnice (de obicei 5 zile) consecutive la intervale de 24 ore
- Alte opțiuni: (a) crotamitonul* 10%, dar pare a fi mai puțin efectiv decât Permetrina* și lindanul; (b) aletrina, un piretroid sintetic; (c) Malation*ul 0,5%.

Suplimentar la procedura de tratament

- Înainte de aplicarea lindanului: nu se recomandă baie sau duș, cu excepția cazului când pielea este murdară și necesită curățire. Dacă pacientul a făcut baie înainte de tratament, este necesară o oră pentru uscarea pielii înainte de aplicarea loțiunii, deoarece pielea umedă crește absorbția lindanului și respectiv crește riscul de toxicitate
- Instrucțiuni pentru tratament: pacientul trebuie să se conducă de instrucțiunea preparatului, care specifică cantitatea de preparat necesară pentru aplicare. Se

aplică loțiunea / crema pe toată suprafața pielii de la linia mandibulară în jos, cu includerea tuturor plicilor, arcadelor, ombilicului, organelor genitale externe și pielii subunghiale. La copii, pielea feței și scalpului, de asemenea, necesită tratament (infecțarea este posibilă și în timpul alăptării). Dacă pacientul își aplică sinestătător loțiunea / crema, mâinile nu se spală după aplicare. Necesită atenție aplicarea loțiunii / cremei la vârful degetelor și subunghial (în special pentru scabia crustoasă). Dacă loțiunea / crema este aplicată de o persoană care nu suferă de scabie, această persoană trebuie să folosească mănuși medicale. Dacă apar unele dubii în privința aplicării corecte conform instrucțiunii de către pacient a loțiunii / cremei, este recomandată o aplicare repetată, preferabil de curând după prima aplicare

- Măsurile igienice: după finisarea tratamentului se folosește lenjeria și hainele curățate. Îmbrăcămintea și lenjeria potențial contaminată poate fi spălată la o posibilă temperatură înaltă (>50C), sau poate fi ținută într-o pungă de plastic timp de 72 ore, deoarece căpușa separată de organismul omului moare în acest răstimp
- Unele instrucțiuni reglementează alegerea metodei de tratament (vezi tabelul nr.1).

Situațiile speciale

Graviditatea / alăptarea

- Permetrina*, benzil benzoatul (aplicat de trei ori) și sulful (aplicat de trei ori) sunt considerate a fi inofensive în graviditate, chiar dacă evidența raportată ține de cazuistică.

Scabia crustoasă (scabia norvegiană)

- Scabia crustoasă este semnalată la persoanele imunocompromise, ex.: pacienți cu SIDA, persoanele cu perturbări neurologice și cele plasate pe termen lung în instituții speciale
- Semnele clinice caracteristice constau din plăci hiperkeratozice / crustoase, papule și noduli, în particular pe palme și plante, dar și pe ariile axilare, fese și scalp. Ocazional pot să apară leziuni psoriaziforme sau eczematoase cu o descumare fină făinolentă și eritem, de obicei, pe un fundal de piele uscată
- Diagnosticul, confirmat prin microscopie directă a probelor cutanate, este simplu și convingător în contextul multitudinii de căpușe și ouă prezente în scuame
- În calitate de cea mai bună opțiune curativă este considerat tratamentul combinat topic și oral, în caz dacă este disponibil ivermectinul (alți agenți antiparazitari, ca tiabendazolul și flubendazolul, pot fi de asemenea eficienți). Tratamentul topic este constituit din două aplicații de permetrină 5% sau lindan 1% pe întreaga suprafață cutanată, incluzând și capul. Dacă este necesar, Permetrina* poate fi aplicată și mai mult de două ori. Este posibilă alternarea cu terapia keratolitică, emolienți și băi. Tratamentul oral cu ivermectin (în total 2-3 doze fiecare 1-2 săptămâni) este administrat respectând dozajul de 0,2 mg/kg

masă corporală

- Din cauza riscului înalt de transmitere la persoanele de contact, este recomandată izolarea strictă până la obținerea vindecării. Este necesară o prelucrare minuțioasă a tuturor obiectelor din anturajul bolnavului, cu care acesta a contactat recent. Sunt importante măsurile epidemiologice active pentru asigurarea tratamentului necesar vizând toate persoanele de contact
- Complicația scabiei crustoase: sepsis bacterian.

SUPRAVEGHEREA (DISPENSARIZAREA)

- Se va explica pacienților că după tratament poate să se mențină pentru câteva săptămâni un anumit prurit, în special la indivizii atopici.
- O ameliorarea clinică poate fi obținută cu un antipruritic topic, ex.: crotamiton* și / sau corticosteroid topic
- Testul de vindecare (microscopia directă, fără utilizarea hidroxidului de potasiu, pentru depistarea capușelor vii / mobile) poate fi efectuat, în special pentru cazul scabiei crustoase. Este de recomandat o vizita repetată la medic peste 7-10 zile.

REZISTENȚA

- Rezistența la lindan, deși rară, a fost descrisă. Vorbind din punct de vedere biologic, rezistența poate fi așteptată pentru orice medicament, dacă acesta este folosit frecvent de o anumită populație.

NOTIFICAREA OBLIGATORIE A CAZURILOR

- **În Republica Moldova cazurile de scabie sunt declarate conform actelor normative în vigoare ale Ministerului Sănătății.**

Anexă

Opțiuni de protocol curativ în scabie, conform instrucțiunilor Institutului Central de Cercetări ale Maladiilor Cutanate și Venerice, Moscova

Medicația	Adulți	Copii	Nr. aplicații/zi (durata)	Zile de tratament	Măsuri igienice (ziua de realizare)
Benzil benzoat	20%	10%	1 (24 ore)	Ziua 1 și 4	Ziua 5
Unguent sulfuric	20-33%	5-10%	1 (24 ore)	Ziua 1-5 (1-7)	Ziua 6 (8)
I. Hiposulfid de sodiu	60%	40%	1	Ziua 1 și 2	Ziua 3
II. Acid clorhidric*	6%	4%	1	Ziua 1 și 2	Ziua 3

*Metoda Demianovici. Aplicarea soluției I, după uscare timp de circa 10 minute, va fi urmată de aplicarea soluției II. Procedura poate fi repetată o dată după 3 zile.

CONDUITA INFECȚIILOR SPECIFICE

CONDUITA ÎN FTIRIAZĂ (*PEDICULOSIS PUBIS*)

DIAGNOSTICUL

Clinic

- Lindini și/sau păduchi pe păr
- Papule roșii pruriginoase
- *Maculae ceruleae* (în special în regiunea pubiană și pe coapse)

Laborator

- Examenul microscopic al lindinilor sau a păduchiului *Phthirus pubis* în caz de incertitudine diagnostică.

CONDUITA

General

Este indicat *screening*-ul la alte infecții cu transmitere sexuală.

Scheme recomandate

Calitatea evidenței în ce privește comparația unei metode de tratament cu alta este săracă; unele recomandări sunt bazate pe tratamentul pediculozei capului.

- Malation* 0,5% loțiune aplicată pe părul uscat, spălată la 12 ore după aplicare
- Permetrină 1% loțiune aplicată pe păr umed, spălată la 10 minute după aplicare
- Fenotrină 0,2% loțiune aplicată pe părul uscat, spălată la 2 ore după aplicare
- Carbaril 0,5% și 1% aplicat pe părul uscat, spălat la 12 ore după aplicare
- Dezinfectarea lenjeriei de pat / corp prun spălare obișnuită
- Tratamentul poate fi repetat, la necesitate, peste o săptămână

Situații speciale

Sarcina / lactația

Permethrina pare a nu avea efecte adverse în sarcină.

Păduchi pe gene

- Vaselină aplicată de două ori în zi pentru 8-10 zile, sau
- Extragerea mecanică a păduchilor cu penseta sau forcepsul, sau
- Permetrina* 1% loțiune, aplicată cu tampon de bumbac pe gene, spălată în 10 minute (Permetrina* nu irită ochii, dar este necesar de ținut ochii închiși în timpul tratamentului).

Conduita partenerilor

Întotdeauna tratați partenerii infectați, preferabil simultan cu pacientul în cauză.

SUPRAVEGHEREA (DISPENSARIZAREA)

- După o săptămână și, în caz de necesitate, după două săptămâni. Atenție la prezența păduchilor
- Explicați pacientului că lindinii morți pot rămâne aderenți de păr și acesta nu necesită extragere.

CONDUITA SINDROMALĂ

CONDUITA ÎN URETRITĂ

INTRODUCERE

Caracteristic pentru uretrita la bărbați sunt secrețiile din canalul uretral. Or, la bărbați pot fi secreții uretrale fiziologice, în timp ce uretrita poate exista asimptomatic fără eliminări observabile. Bărbații ce suferă de uretrită acuză simptome de disurie și/sau iritație la vârful penisului. Ceea ce-i mai important, unii pacienți cu secreții manifeste nu vor prezenta senzații subiective.

Cu toate că diagnosticul unei uretrite trebuie confirmat prin depistarea excesului de leucocite polimorfonucleare (LPMN) în uretra anterioară (prin efectuarea frotiurilor uretrale sau a primei porții de urină (PPU)), aceasta nu totdeauna este posibil. Uretritele se clasifică în gonococice, când *Neisseria gonorrhoeae* este depistată, sau non-gonococice (UNG), când aceasta nu este depistată. Cu apariția posibilității de testare la chlamidii, s-a evidențiat un procent substanțial al UNG determinat de acest microorganism (uretrita chlamidiană). Cazurile, când nu se identifică nici chlamidii și nici gonococi, se referă la uretritele non-gonococice și non-chlamidiene sau, mai succint, la uretritele non-specifice (UNS).

Importanța

- Uretrita amplifică riscul atât transmiterii, cât și contractării HIV-infecției pe cale sexuală
- Microorganismele asociate cu secrețiile uretrale, în particular *N.gonorrhoeae* și *Chlamydia trachomatis*, sunt o cauză semnificativă a infertilității la femei
- Uretrita poate determina așa complicații ca artritele de cauză sexuală, precum și epididimita și prostatita în cazul implicării în proces a uretrei posterioare.

ETIOLOGIA

- *N.gonorrhoeae*
- În alte cazuri, determinate nu de *N.gonorrhoeae* (UNG):
 - *Ch.trachomatis* în 30-50% cazuri
 - *Ureaplasma urealyticum* și *Mycoplasma genitalium* sunt cauza probabilă a UNG și constituie respectiv 10-20% cazuri
- Alți factori etiologici sunt identificați mai rar. *Trichomonas vaginalis* a fost raportat în 1-17% cazuri de UNG. Se consideră că importanța relativă a *T.vaginalis* drept cauză a UNG depinde de prevalența infecției în societate. *Neisseria meningitidis*, herpes simplex virusul, *Candida* spp., infecția bacteriană a tractului urinar, strictura uretrei și corpii străini constituie un procent mic de cazuri (<10%). Este posibilă și asocierea cu vaginoza bacteriană
- Aproximativ la 20-30% dintre bărbații cu UNG nu se depistează nici un microorganism patogen

- Există dovezi că etiologia uretritei asimptomatice, lipsită de secreții notabile, diferă de cea a uretritei simptomatice prin detectarea mai puțin frecventă a *Ch.trachomatis*.

Se admite că agenții etiologici ai UNS achiziționați sexual de bărbați ar fi factorii cauzali potențiali ai inflamației tractului genital la femei, în special ai bolii inflamatorie pelviene (BIP). Acest moment se referă indiscutabil la infecția chlamidiană și gonococică, dar rămâne să fie demonstrat pentru alte cazuri. Oricum, încât etiologia BIP rămâne necunoscută în 40-60% cazuri, această presupunere este echivalentă unei posibilități.

Este important de menționat, că un procent semnificativ de bărbați cu infecție uretrală datorată *N.gonorrhoeae*, *Ch.trachomatis* sau *T.vaginalis* nu vor suporta secreții uretrale notabile. În timp ce mulți dintre acești bărbați vor avea uretrită doar la examinare, se poate de afirmat că aceste infecții pot fi prezente și fără a determina uretrita notabilă.

DIAGNOSTICUL

Simptomele clinice

- Secreții uretrale
- Disurie
- Iritație peniană
- Stare asimptomatică

Semnele clinice

- Secreții uretrale. În anumite cazuri acestea pot fi prezente doar la masajul uretrei. La un grup semnificativ de bărbați cu uretrite asimptomatice secrețiile vor fi evidențiate doar la examinare
- Balano-postită: nu s-a stabilit dacă este o cauză nespecifică a uretritei distale sau este un semn în cadrul uretritei, sau se realizează ambele posibilități. Totuși, ultima pare că este mai verosimilă
- Epididimo-orhită
- Stare normală la examinare

Complicațiile

De cele mai dese ori sunt asociate cu infecția gonococică și chlamidiană. În cazul uretritelor de altă etiologie, complicațiile nu sunt frecvente și survin în mai puțin de 1% cazuri.

- Epididimo-orhita
- Artrita reactivă achiziționată sexual
- Sindromul Reiter.

Vezi ghidul pentru chlamidioză și gonoree.

De obicei, în infecția gonococică secrețiile sunt mai manifeste și purulente decât în UNG. Cu toate acestea, severitatea uretritei nu poate diferenția cu siguranță uretrita gonococică de cea non-gonococică.

Pacienții de sex masculin cu acuze la secreții uretrale și/sau disurie și/sau iritație peniană ar trebui să fie examinați pentru eventualitatea secrețiilor. Dacă secrețiile nu sunt notabile, uretra va fi masată ușor din partea ventrală a penisului spre meat. Această procedură poate fi efectuată și de către pacient.

Laboratorul

Dacă microscopia este accesibilă

Diagnosticul uretritei trebuie confirmat prin evidențierea LPMN în uretra anterioară, deoarece nu întotdeauna secrețiile uretrale la bărbați sunt patologice. Atât efectuarea frotiului uretral, cât și microscopia primei porții de urină sunt metodele de elecție. Ambele teste efectuate concomitent vor identifica cazurile omise de fiecare testare în parte.

- Frotiu uretral, colorație Gram, conținând ≥ 5 LPMN în câmpul microscopic cu putere ($\times 1000$) de amplificare înaltă (media leucocitelor în cinci câmpuri cu concentrații maxime de LPMN), și/sau
- Frotiu preparat din prima porție de urină, colorație Gram, conținând ≥ 10 LPMN în câmpul microscopic ($\times 1000$) cu putere de amplificare înaltă (media leucocitelor în cinci câmpuri cu concentrații maxime de LPMN).

Sensibilitatea testelor menționate este afectată de durata reținerii urinei până la testare. De obicei, sunt suficiente 4 ore.

- Frotiu Gram pentru diplococii Gram-negativi în scopul excluderii gonoreei. Efectuat de o persoană experimentată, acest test prezintă o sensibilitate de 90%.

Dacă microscopia este inaccesibilă

- Evidențierea secrețiilor mucopurulente sau purulente la examinare, sau
- Testul esterazei leucocitare (test expres – *dipstick*) pozitiv în proba primei porții de urină, sau
- Proba cu două pahare pozitivă: se va retracta complet prepuțiul și se va propune pacientului să se urineze în două pahare curate, primele 10-20 ml în primul pahar, iar restul în al doilea. Dacă urina este neclară, se va adăuga acid acetic 5% suficient pentru a dizolva cristalele de fosfați responsabili de neclaritatea urinei. Când există infecția uretrei anterioare neclaritatea urinei din primul pahar va persista datorită celulelor purulente, fibrelor sau fulgilor, iar urina din al doilea pahar va fi clară. Dacă în ambele pahare urina este tulbure, se presupune că infecția implică și uretra posterioară, vezica urinară și rinichii. Aceasta este caracteristic pentru o infecție bacteriană a tractului urinar, de asemenea poate fi sugestiv pentru o uretrită severă, cel mai frecvent gonococică, sau se poate explica simplu: prin urinarea din neatenție a pacientului într-un singur pahar cu împărțirea ulterioară în ambele.

În scopul detectării uretritei atât testul esterazei leucocitare, cât și proba cu două pahare a urinei au sensibilități reduse față de microscopie și nu sunt recomandate pentru confirmarea UNG în cazul când este accesibilă microscopia.

Pacienții simptomatici la care nu se detectează uretrita

- Ar trebui să fie invitați pentru efectuarea repetată a testelor de confirmare cu condiția reținerii urinei acumulate peste noapte
- Tratamentul empiric la acești pacienți nu se recomandă, doar dacă ei:
 - prezintă infecție cu risc major
 - puțin probabil că se vor întoarce pentru evaluare repetată.

Investigații la posibilitate

- Examenul cultural al secreției uretrale la *N.gonorrhoeae*
- Examinarea pentru *Ch.trachomatis* (vezi ghidul pentru chlamidioză)
- Examenul cultural pentru *T.vaginalis*
- Dacă este prezentă ulcerarea se va lua în considerație examenul pentru virusul herpes simplex și sifilis.

CONDUITA

Recomandări generale

Vor fi discutate și, dacă este posibil, prezentate clar în formă scrisă următoarele:

- Explicații detaliate despre uretrită și cauzele acesteia, accentul fiind pus pe afectarea de lungă durată a sănătății pacientului și partenerului / partenerilor lui
- Efectele adverse ale tratamentului și importanța respectării pe deplin al acestuia, precum și măsurile necesare în cazul omiterii unei doze
- Importanța evaluării și tratamentului partenerului / partenerilor sexual(i)
- Recomandări de abținere sexuală până la finisarea completă a tratamentului de către pacient, precum și până la vindecarea partenerului / partenerilor sexual(i)
- Promovarea sexului protejat.

Tratamentul

În caz dacă diagnosticul de gonoree nu este exclus definitiv prin testele de laborator, tratamentul pacientului cu secreții uretrale va include:

- Tratament pentru gonoree necomplicată, și
- Tratament pentru UNG (care va cuprinde și infecția chlamidiană posibilă), și
- Se va lua în considerație tratamentul pentru *T.vaginalis*.

Schema de tratament recomandate pentru gonoreea necomplicată

- Ciprofloxacină 500 mg plus tratament pentru UNG (vezi mai jos)
- Antibioticele administrate pentru gonoree pot varia în funcție de susceptibilitatea locală la antibiotice.

Scheme alternative de tratament pentru N.gonorrhoeae

- Ceftriaxonă 250 mg IM.
- Spectinomycină 2 g IM.
- Cefiximă 400 mg

- Amoxicilină 3 g plus probenicid* 1 g (se vor indica doar dacă sunt date locale suficiente pentru a conchide că rezistența la penicilină este <5%).

Tot mai multe date indică rezistența *N.gonorrhoeae* la ciprofloxacină. Pentru a evita aceasta și pentru ceftriaxonă, spectinomycină și cefiximă, în mod ideal preparatele în cauză se vor utiliza când sunt posibilități de evaluare post-tratament a vindecării (dispensarizare).

Scheme de tratament recomandate pentru UNG

- Doxiciclină 100 mg de două ori pe zi timp de 7 zile
- Azitromicină 1 g *per os* în doză unică.

Scheme alternative de tratament pentru UNG

- Eritromicină 500 mg de 4 ori pe zi timp de 7 zile
- Eritromicină 500 mg de 2 ori pe zi timp de 14 zile
- Ofloxacină 200 mg de 2 ori pe zi sau 400 mg o dată pe zi timp de 7 zile
- Tetraciclină 500 mg de 4 ori pe zi timp de 7 zile.

Scheme de tratament recomandate pentru T.vaginalis

- Metronidazol 2 g doză unică

Notă: Pacienții care administrează metronidazol vor fi avertizați să evite alcoolul.

Complianța cu tratamentul

Sunt date care demonstrează că în general complianța poate fi îmbunătățită dacă:

- Există o conlucrare terapeutică pozitivă între pacient și doctor
- Medicamentul nu este administrat mai frecvent decât de două ori pe zi
- Medicamentul provoacă efecte adverse minime
- Medicamentul interferează minimal stilul zilnic de viață.

CONDUITA PARTENERILOR

Toți partenerii sexuali cu risc potențial de infectare vor fi examinați și asistați cu tratament preventiv. Aceste măsuri se vor efectua cu grijă și se va menține confidențialitatea pacientului în cauză. Durata anamnezei retrospective este arbitrară; 4 săptămâni precedente debutului clinic în cazul bărbaților simptomatici și până la 6 luni în cazul bărbaților asimptomatici.

Schema de tratament utilizată va fi similară cu cea pentru infecția cu *Ch.trachomatis* necomplicată. Schema, de asemenea, va include tratamentul pentru gonoree, dacă acesta a fost prescris și pacientului în cauză.

- Detaliile cu privire la toate contactele se vor obține la prima vizită. Se va obține și consimțământul de a fi contactat pacientul sau partenerul / partenerii în cazul dacă vor fi pozitive examinările la *Ch.trachomatis* sau *N.gonorrhoeae*. Aceasta oferă posibilitatea de a fi contactat pacientul în cauză când el nu se adresează

repetat și/sau de a fi inițiată procedura de referire a contactelor sexuale la specialist

- Femeile în calitate de contacte sexuale ale bărbaților cu uretrită chlamidiană vor fi tratate respectiv indiferent de depistarea chlamidiei
- Tratamentul concomitent la partenerile sexuale ale bărbaților cu UNG chlamidie-negative poate rezulta într-un răspuns terapeutic mai bun la unii pacienți de sex masculin, precum și într-o posibilă reducere a morbidității la femei. Au fost raportate cazuri când pacienții cu uretrită persistentă sau recurentă s-au vindecat doar după ce partenerile lor sexuale au primit tratamentul corespunzător
- Nici un test nu este 100% sensibil în detectarea *Ch.trachomatis* la bărbații cu UNG
- Există dovezi că cel puțin unii bărbați cu UNG “chlamidie-negative” au parteneri sexuale ce sunt “chlamidie-pozitive”.

CONTROLUL POST-TERAPEUTIC (DISPENSARIZAREA)

Este un compartiment important al conduitei “secrețiilor uretrale”, și se va întreprinde peste 7-14 zile după cura inițială de tratament. Cu toate acestea unii pacienți posibil nu vor reveni, ceea ce accentuează importanța primei consultații. Controlul post-terapeutic prevede următoarele obiective:

- Conduita notificării partenerului
- Promovarea modului sănătos de viață
- Posibilitatea de a pune cazul la punct (reasigurare)
- Aprecierea eficacității și compliancei la tratament
- Repetarea recomandabilă a frotiului uretral și a celui cu proba primei porții de urină (teste de vindecare) pentru a identifica uretrita persistentă.

URETRITA PERSISTENTĂ / RECURENTĂ

Simptomele sau secrețiile uretrale persistente sau recurente pot fi determinate de:

- Compliantă nesatisfăcătoare
- Reinfectie
- Infecție cu o sușă rezistentă de *N.gonorrhoeae*
- Infecție cu *T.vaginalis*
- Idiopatic – frecvent cauza nu poate fi stabilită
- Dovezi cu privire la faptul că partenerile bărbaților cu UNG persistente / recurente au un risc crescut pentru BIP nu există, fiind promovat tratamentul adecvat al acestor cazuri
- Infecția chlamidiană persistentă rareori este factorul cauzal, dacă pacientul și partenerul / partenerii lui au respectat adecvat tratamentul corespunzător.

Este important ca infecția persistentă cu *N.gonorrhoeae* să fie identificată și asistată adecvat.

Diagnosticul uretritei persistente / recurente

La testele diagnosticului de rutină se va apela în cazurile când:

- Pacientul este simptomatic, sau
- Pacientul are secreții notabile la examinare
- Pacientul a suportat uretrita gonococică.

Dacă microscopia este accesibilă

- La fel ca pentru “secrețiile uretrale”, vezi mai sus
- Dacă nu sunt depistate date obiective de uretrită, se recomandă prelevarea unui frotiu matinal și, în caz că va fi negativ, va permite reasigurarea pacientului (caz închis).

Dacă microscopia este inaccesibilă

- La fel ca pentru “secrețiile uretrale”, vezi mai sus.

Conduita uretritei persistente / recurente

- Trebuie exclusă gonoreea persistentă. Dacă microscopia nu este accesibilă, pacientul trebuie referit pentru investigații de laborator
- De asigurat că pacientul a finisat complet cura inițială de tratament, altfel, se va re-indica tratamentul inițial
- De asigurat că partenerul sau partenerii sexuali au fost tratați și că reinfecția nu este o cauză posibilă
- Dacă pacientul nu prezintă semne sau simptome, cu condiția că chlamidia și infecția gonococică au fost excluse, cazul se va considera reasigurat (închis).

Tratamentul

- Eritromicină 500 mg de 4 ori pe zi timp de 2 săptămâni, asociat cu
 - Metronidazol 2 g în doză unică sau 400 mg de două ori pe zi timp de 5 zile.
- Unele autorități medicale susțin reducerea dozei de eritromicină la 500 mg de două ori pe zi timp de 2 săptămâni la pacienții asimptomatici cu secreții subclinice.
- Dacă este prezentă infecția gonococică, antibioticul se va alege în concordanță cu susceptibilitatea locală
 - Pentru a evita dezvoltarea rezistenței microbiene la tratament, se va obține cultura microorganismului izolat și se va efectua antibiograma
 - Nu există evidență suficientă bazată pe dovezi privind cea mai reușită conduită a pacienților cu simptomă persistentă după cura repetată de tratament sau al celor cu recurențe frecvente post-terapeutice. Poate ajuta în aceste cazuri o cură de 3 săptămâni de eritromicină 500 mg de 4 ori pe zi. De obicei, investigația urologică este normală, numai dacă pacientul nu are probleme de pasaj urinar. În calitate de diagnostic diferențial se vor lua în considerație prostatita cronică abacteriană, prostatadinea și problemele psihosexuale

- Nu există date veridice care ar sugera persistența infecției după două cure de tratament la pacienții cu uretrite care nu au semne sau simptome respective, din care motiv pacienții vor fi reasigurați în această privință (caz închis)
- În cadrul conduitei bărbaților cu uretrite persistente, nu există evidență ce ar demonstra beneficiul unei cure repetate a partenerului sexual tratat inițial adecvat. În cazul uretritei recurente argumentul în favoarea tratamentului repetat al partenerului sexual poate reprezenta posibila reinfecție. Cu toate acestea, momentul dat nu a fost evaluat în cadrul studiilor clinice.

CONDUITA SINDROMALĂ

CONDUITA ÎN BALANOPOSTITĂ

INTRODUCERE

Balanopostita este definită ca inflamația glandului penian și/sau a prepuțului. Ea cuprinde un spectru de variate stări patologice, care sunt prezentate în mod individual mai jos. În toate cazurile de balanopostită, datorită asocierii cu o igienă precară, se vor recomanda spălături cu soluții izotonice saline. Afecțiunea glandului penian poate fi și o componentă a unei serii de afecțiuni cutanate. Acestea includ: psoriazisul, lichenul ruber plan, dermatita seboreică, pemfigusul și dermatita *artefacta*. De asemenea, există stări precanceroase, inclusiv maladia Bowen și papuloza bowenoidă, care formează o continuitate cu neoplazia peniană intraepitelială (NIP), dar variază ca anamneză și tablou clinic.

BALANOPOSTITA CANDIDOZICĂ

Diagnosticul

Clinic

- Simptomele: leziuni eritematoase, cu senzații dureroase și/sau prurit (vezi figura nr.1)
- Aparența clinică: eritem pestriț cu mici papule ce pot fi erodate sau arii de culoare roșu-închisă cu un aspect lucios.

Laborator

- Microscopia: frotiu sub-prepuțial ± KOH examinarea
- Examenul în cultură a conținutului sub-prepuțial
- Determinarea glucozei în urină.

Conduita

General

- Spălături cu soluții izotonice saline.

Indicații pentru tratament

- Balanopostita candidozică simptomatică.

Scheme recomandate de tratament

- Cremă Clotrimazol 1% de două ori pe zi
 - Cremă Miconazol 2% de două ori pe zi
 - Econazol 1% de două ori pe zi
- } Echivalente

Scheme alternative de tratament

- Imidazol topic plus hidrocortizon 1% de două ori pe zi, dacă sunt prezente semne marcate de inflamație
- Fluconazol 150 mg oral, doză unică, în cazuri rebele sau asociate cu diabet.

Situații speciale

- Cremă cu Nistatină 100 000 unități/g, dacă se suspectă rezistență sau alergie la imidazoli.

Conduita partenerilor

Nu este strict necesar. Totuși, rata infecției candidozice la partenerii sexuali este înaltă, motiv pentru care poate fi propus *screening*-ul în cazurile simptomatice.

Controlul post-terapeutic (dispensarizarea)

Nu este necesar cu excepția cazurilor când semnele și simptomele sunt deosebit de severe sau o maladie de fond este suspectă. În cazul recidivelor se vor exclude factorii predispozanți de hiperproliferare pentru *Candida albicans*:

- Diabet zaharat
- Administrare de antibiotice cu spectru larg
- Imunodeficiență de orice origine (ex.: corticoterapie, chimioterapie, HIV-infecție, etc.)
- Se va exclude reinfecția de la partener.

BALANOPOSTITA PROVOCATĂ DE AGENȚI ANAEROBI

Diagnosticul

Clinic

- Simptomele: secreții cu miros fetid, glandul penisului inflammat și edemat
- Aparența clinică: edem al prepuțului, eroziuni superficiale, limfadenita inghinală. Este numit și balanită erozivă bacteriană. Se întâlnesc și forme clinice mai puțin severe.

Laborator

- Microscopia în câmp întunecat pentru identificarea spirochetelor
- Prezența unui tablou mixt fuziform/bacterian în froțiul colorat după Gram
- *Gardnerella vaginalis* este un anaerob facultativ care poate fi identificat
- Examinarea prin cultură a conținutului sub-prepuțial (pentru a exclude alte cauze, ex. *Trichomonas vaginalis*)

Conduita

Indicații pentru terapie

- Balanita simptomatică.

Scheme recomandate de tratament

- Metronidazol 400-500 mg de două ori pe zi timp de o săptămână.

Scheme alternative de tratament

- Co-amoxiclav 375 mg de trei ori pe zi timp de o săptămână
- Clindamicină cremă aplicată de două ori pe zi până la vindecare.

Conduita partenerilor

Nu este strict necesar. În cazul prezenței unei afecțiuni genitale ulcerative, va fi necesar *screening*-ul complet pentru infecții cu transmitere sexuală (IST).

Controlul post-terapeutic (dispensarizarea)

Se va face doar dacă nu se reduc simptomele clinice sau se suspectă alte ITS.

BALANOPOSTITA PROVOCATĂ DE AGENȚI AEROBI

Diagnosticul

Clinic

- Semnele clinice vor varia în dependență de particularitățile agentului microbian, de la eritem minimal la fisurare și edem.

Laborator

- Examenul prin cultură a conținutului sub-prepuțial: streptococii din grupa A și *Staphylococcus aureus* au fost raportați ca factori cauzali ai balanitei; pot fi implicate în proces și alte microorganisme.

Conduita

Indicații pentru terapie

- Balanopostita simptomatică.

Scheme recomandate de tratament

- Depind de sensibilitatea microorganismului izolat
- Eritromicina* 500 mg de două ori pe zi va combate infecția stafilococică și streptococică
- Acid fuzidic 2% în crema de 3 ori pe zi va combate stafilococii și alte microorganisme Gram-pozitive.

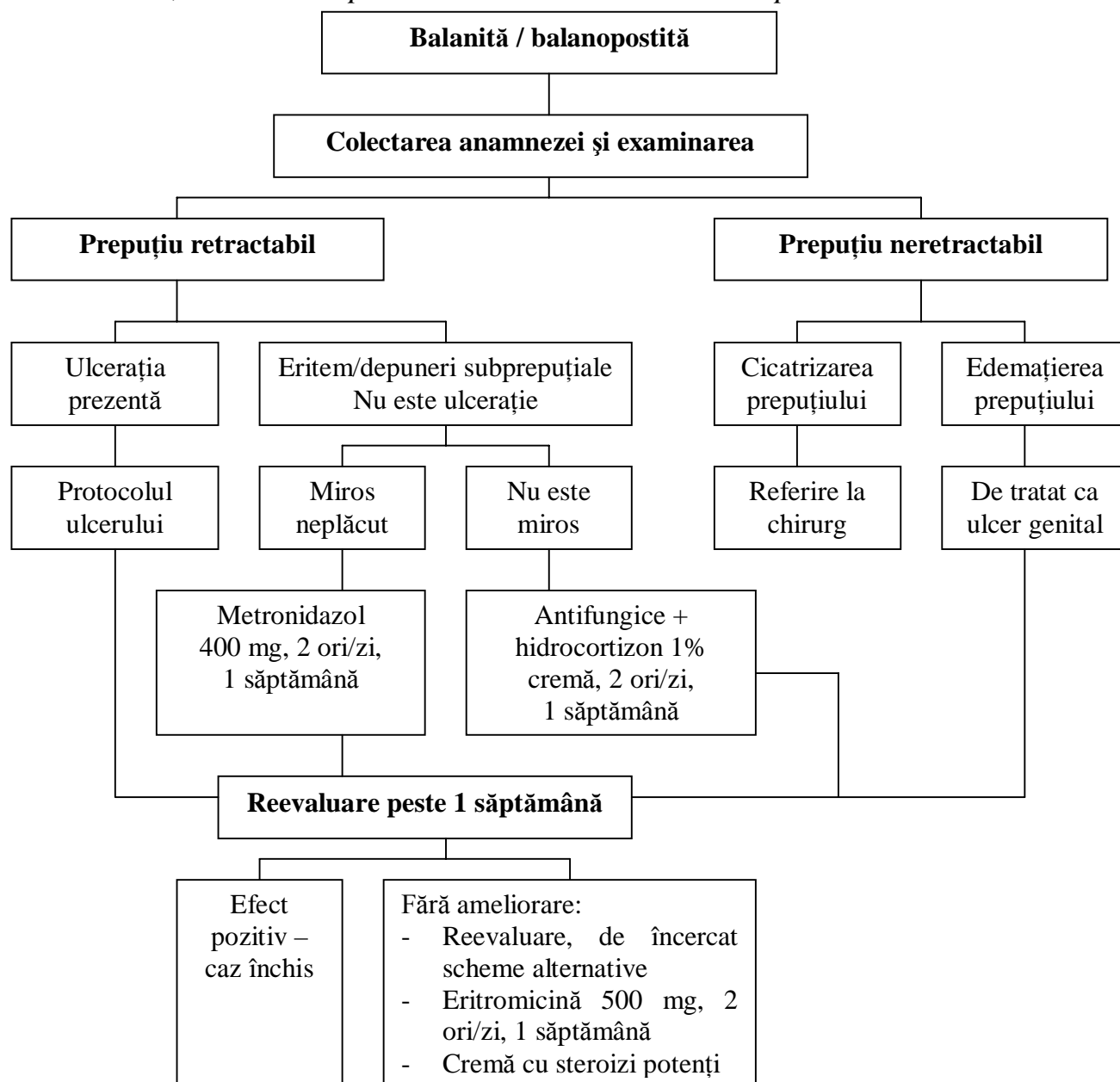
Conduita partenerilor

Nu este strict necesar.

Controlul post-terapeutic (dispensarizarea)

Se va cere doar dacă nu se reduc simptomele clinice sau se suspectă alte ITS.

Fig.1 Algoritm pentru balanopostită – pentru toți pacienții: sfaturi referitoare la igiena organelor genitale; de examinat la alte ITS; promovarea și furnizarea condomului; examinarea partenerului în caz dacă este simptomatic.



BALANOPOSTITELE DETERMINATE DE PAPILOMAVIRUSUL UMAN (PVU)

Diagnostic

Clinic

- Eritem focal sau difuz

Laborator

- Biopsia relevă tablou histopatologic caracteristic
- Identificarea și tipizarea PVU.

Conduita

Indicații pentru terapie

- Balanopostita simptomatică.

Scheme recomandate de tratament

- 5-Fluoruracil cremă o dată / de două ori pe săptămână
- Podofilotoxină 0,15% cremă de două ori pe zi timp de 3 zile pe săptămână
- Tratamentul depinde de disponibilitate.

Conduita partenerilor

Nu este strict necesar, deși ar fi recomandabilă examinarea la alte ITS. Pacientul trebuie informat despre riscul transmiterii PVU partenerului / partenerilor, precum și despre posibilitățile unei eventuale protecții.

Controlul post-terapeutic (dispensarizarea)

Răspunsul terapeutic se estimează la 1 lună. Controlul ulterior este necesar doar în cazul persistenței simptomelor clinice sau când se suspectă alte ITS.

LICHEN SCLEROSUS

Diagnosticul

Clinic

- Manifestările tipice: plăci albe pe glandul penian, deseori cu implicarea prepuțului. Pot fi vezicule cu conținut hemoragic, mai rar bule și ulcerație. Prepuțul poate deveni fimotic și meatul uretral poate fi îngroșat și stenozat.

Laborator

Biopsia: inițial demonstrează un epiderm îngroșat care mai târziu devine atrofic cu hiperkeratoză foliculară. Aceasta se suprapune edemului și pierderii de fibre elastice cu un infiltrat limfocitar perivascular subiacent. Biopsia reprezintă procedura de diagnostic definitiv.

Conduita

Indicații pentru tratament

- Balanopostita simptomatică
- Îngroșarea tegumentului glandului penian sau prepuțului.

Scheme recomandate de tratament

- Steroizi topici potenți (ex.: clobetazol propionat sau betametazonă valerat) aplicați o dată pe zi până la remisiune, apoi treptat se vor reduce și se vor suspenda. Aplicarea intermitentă (ex.: o dată pe săptămână) poate fi necesară în tratamentul de întreținere a remisiunii.

Scheme alternative de tratament

Pot fi necesare procedee curative pentru complicațiile specifice, dar va rămâne necesitatea păstrării tratamentului maladiei cutanate de fond.

- Circumcizia dacă se dezvoltă fimoză
- Meatotomia pentru stenoza meatală.

Conduita partenerilor

Nu este necesar.

Controlul post-terapeutic (dispensarizarea)

Pacienții care solicită steroizi topici potenți pentru controlul maladiei trebuie periodic evaluați. Frecvența evaluării va depinde de activitatea maladiei și simptomatologia pacientului, dar toți pacienții trebuie reexaminați de către medic cel puțin o dată pe an în privința riscului (mai puțin de 1%) de transformare malignă. Suplimentar, pacienții trebuie orientați să contacteze dacă aspectul clinic se schimbă.

BALANITA ZOON (CU CELULE PLASMATICE)

Diagnostic

Clinic

- Manifestările tipice: arii roșii-oranj, lucioase, net circumscrise pe glandul penian cu multiple macule roșietice cât gămălia de ac cu aspectul de “semințe de piper roșu”. Aparența poate fi similară eritroplaziei Queyrat, o stare precanceroasă, în acest caz fiind recomandată biopsia
- Vârsta pacientului, de obicei, peste 30 ani.

Laborator

- Biopsia: atrofia epidermului, involuția creștelor interpapilare, keratinocite romboidale și spongioză, concomitent cu un infiltrat subepidermal predominant plasmocitar.

Conduita

Indicații pentru tratament

- Balanita simptomatică

Scheme recomandate de tratament

- Preparate steroide topice, cu sau fără agenți antibacterieni asociați, ex. cremă Trimovate (butirat de clobetazonă, oxitetraciclină și nistatină) sau Triderm (betametazonă dipropionat, gentamicină, clotrimazol), aplicată o dată sau de două ori pe zi.

Scheme alternative de tratament

- Circumcizia: a fost raportată ca metodă ce conduce la rezolvarea leziunilor
- Laser CO₂: a fost utilizat în tratamentul individual al unor leziuni – date concludente cu privire la echivalență nu sunt.

Conduita partenerilor

Nu se solicită.

Controlul post-terapeutic (dispensarizarea)

- Depinde de evoluția clinică și tratamentul administrat, în special dacă au fost aplicați steroizi topici timp îndelungat
- În caz de incertitudine diagnostică se va efectua biopsia peniană înainte de a înceta evidența pacientului pentru a exclude eritroplazia Queyrat.

ERITROPLAZIA QUEYRAT

Diagnosticul

Clinic

- Manifestările tipice: arii roșii cu ten violaceu, neregulate, net circumscrise pe glandul penian. Suprafață poate avea zone albicioase elevate, care, în caz că sunt indurate la bază, sugerează un carcinom spinocelular.

De laborator

- Biopsia: în esență – carcinom spinocelular *in situ*.

Conduita

Indicații pentru tratament

- Prezența leziunilor.

Scheme recomandate de tratament

- Excizia chirurgicală: excizia locală este de obicei adecvată și eficientă.

Scheme alternative de tratament

- Fluoruracil 5% cremă
 - Rezecție cu laser
 - Crioterapie
- } Echivalente

Conduita partenerilor

Nu se impune.

Controlul post-terapeutic (dispensarizarea)

Este obligator, deoarece sunt posibile recurențe. Minimum de vizite anuale.

Măsurile de precauție

Suta de procente de pacienți trebuie să fie examinați prin biopsie.

BALANITA CIRCINATĂ

Diagnostic

Clinic

- Manifestările tipice: suprafețe alb-gri pe glandul penian, care confluează formând arii “geografice” cu periferia albă. Pot fi asociate cu alte semne clinice caracteristice sindromului Reiter, dar pot apărea și solitar.

Laborator

- Biopsia: pustule spongiforme în epidermul superficial, similare psoriazisului pustulos
- *Screening* pentru ITS, în special *Ch.trachomatis*.

Conduita

Indicații pentru tratament

- Balanita simptomatică.

Scheme recomandate de tratament

- Hidrocortizon 1% cremă (sau ocazional un steroid topic mai potent) pentru balanita simptomatică
- Tratamentul tuturor infecțiilor de fond.

Conduita partenerilor

Dacă este diagnosticată o ITS, partenerul trebuie tratat conform protocolului corespunzător.

Controlul post-terapeutic (dispensarizarea)

Se impune în cazul persistenței simptomelor și/sau a ITS asociate.

ERITEMUL FIX MEDICAMENTOS

Diagnosticul

Clinic

- Manifestările tipice: variabil, dar leziunile sunt de obicei net circumscrise și eritematoase, însă pot fi și buloase cu o ulcerare ulterioară
- Anamneza: este esențială concretizarea medicamentelor administrate, la fel ca și a antecedentelor alergice la medicamente. Factorii declanșatori de obicei includ tetraciclinele, salicilații, fenacetina, fenolftaleina și unele hipnotice
- Examenul mucoasei orale și oculare
- Probă de provocare: poate confirma diagnosticul.

Conduita

Indicații pentru tratament

- Leziuni simptomatice.

Scheme recomandate de tratament

- Steroizi topici, ex. Hidrocortizon 1% aplicat de două ori pe zi până la rezolvarea leziunilor.

Scheme alternative de tratament

- Steroizii sistemici s-ar putea să fie solicitați în cazul leziunilor severe.

Conduita partenerilor

Nu se impune.

Controlul post-terapeutic (dispensarizarea)

Nu se cere după regresul erupției. Se va recomanda evitarea medicamentelor provocatoare.

BALANITELE DE CONTACT IRITATIVE / ALERGICE

Diagnosticul

Clinic

- Manifestările tipice: foarte variate. Leziunile variază de la un eritem discret până la edemul difuz al penisului
- Anamneza: simptomele sunt asociate cu un istoric de atopie sau, mai frecvent, cu folosirea săpunului pentru igiena organelor genitale. Într-un număr neînsemnat de cazuri se poate evidenția factorul declanșator.
- *Patch*-testele (epicutane): sunt utile într-un număr redus de cazuri când se suspectă alergია propriu-zisă.

Laborator

- Biopsia: poate arăta semne de inflamație nespecifică.

Conduita

Indicații pentru tratament

- Balanopostita simptomatică.

Scheme recomandate de tratament

- Evitarea factorilor declanșatori, în special a săpunurilor
- Creme hidro-emoliente: aplicate la necesitate și folosite ca substituenți ai săpunurilor
- Hidrocortizon 1% aplicat o dată sau de două ori pe zi până la regresivitatea simptomelor.

Toate cele menționate mai sus trebuie folosite în mod combinat.

Conduita partenerilor

Nu este necesar.

Controlul post-terapeutic (dispensarizarea)

Nu se impune, cu toate că sunt obișnuite recurențele, despre care pacienții trebuie informați.

CONDUITA SINDROMALĂ

CONDUITA ÎN SECREȚII (LEUCOREEI) VAGINALE

INTRODUCERE

Trei patologii infecțioase răspândite se asociază cu leucoreea vaginală – vaginoza bacteriană, trichomonioza și candidoza vaginală. Leucoreea vaginală, de asemenea, poate fi cauzată de o serie de stări fiziologice și patologice, cum ar fi dermatozele vulvare și reacțiile alergice. Aceste stări se vor lua în considerație în cazul testelor negative la infecțiile specifice. Multe dintre semnele și simptomele prezente sunt nespecifice. Ocazional, infecția endocervicală de etiologie chlamidiană sau gonococică va conduce la leucoreea vaginală. Posibilitatea unei infectări anterioare cu chlamidioză sau gonoree va impune efectuarea testelor specifice pentru aceste infecții [vezi ghidul de conduită a gonoreei și chlamidiozei].

VAGINOZA BACTERIANĂ

Este cea mai frecventă cauză a secrețiilor patologice din vagin la femeile de vârstă fertilă. Se caracterizează prin colonizare predominantă cu microorganisme anaerobe (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus* spp.) la nivelul mucoasei vaginale, conducând la substituția lactobacililor și majorarea pH-ului vaginal. Nu este considerată în calitate de maladie cu transmitere sexuală. Apariția și remisiunea acestei afecțiuni la femei poate fi spontană, fiind independentă de activitatea sexuală.

TRICHOMONIAZA VAGINALĂ

Trichomonas vaginalis (TV) este un protozoar flagelat, care la adulți este transmis aproape exclusiv pe cale sexuală. Datorită tropismului tisular în organism, infecția se dezvoltă doar după inoculare la nivel intravaginal sau intrauretral.

CANDIDOZA VULVOVAGINALĂ

Candidoza vulvovaginală este cauzată la 90% femei de către *Candida albicans* (în rest de către alte specii, ex. *Candida glabrata*). Circa 75% femei vor suporta cel puțin un episod de candidoză pe parcursul vieții sale. 10-20% femei sunt purtătoare asimptomatice ale infecției la nivel de vagin.

DIAGNOSTICUL

Clinic

Cu toate că simptomatologia nu este specifică, unele simptome sunt mai caracteristice pentru o anumită stare patologică decât pentru alta (tabelul nr.1). Există semne clinice particulare fiecărei dintre infecțiile prezentate (tabelul nr.2), dar tabloul clinic nu întotdeauna se încadrează în stereotip și aparențele atipice sunt frecvente.

Indicațiile pentru testare la patogeni

Indicațiile pentru examenul secreției vaginale la agenții patogeni sunt:

- Modificarea caracterului “normal” al secreției vaginale
- Depistarea TV în examenul citologic al cervixului
- Diagnosticarea TV la partenerul sexual
- Eșec al tratamentului empiric pentru leucoree vaginală
- Eșec al tratamentului antifungic empiric pentru prurit vulvar.

Laboratorul

Diagnosticul definitiv al fiecărui tip de infecție se bazează pe testele de laborator. Se preia o probă de secreție vaginală colectată cu o ansă de pe mucoasa peretelui vaginal (tabelul nr.3). Microscopia directă se va efectua la clinică cât mai curând.

Tab.1. Simptome asociate infecțiilor vaginale

Vaginoza bacteriană	Trichomonioza	Candidoza
Cca. 50% cazuri asimptomatice Leucoree Miros de pește	10-50% cazuri asimptomatice Leucoree vaginală abundentă Prurit vulvar Disurie Rar, disconfort abdominal inferior	10-20% cazuri asimptomatice Prurit vulvar Dureri vaginale Secreții vaginale (neabundente) Dispareunie superficială

Tab.2. Semne asociate infecțiilor vaginale

Vaginoza bacteriană	Trichomonioza	Candidoza
Secreții fluide omogene, acoperind pereții vaginului și vestibulului	Eritem vulvar Vaginită Secreții vaginale în până la 70% cazuri, spumoase și galbene în 10-30% cazuri Aproximativ 2% cazuri de cervicită (cervix în “căpșună”) În 5-15% cazuri fără semne patologice	Eritem vulvar Fisurare vulvară Secrețiile vaginale pot fi brânzoase (neabundente) Leziuni cutanate satelite Edem vulvar

Tab.3. Datele microscopiei la examinarea secrețiilor vaginale

	Vaginoza bacteriană	Trichomonioza	Candidoza
pH vaginal	>4,5	>4,5	4,0-4,5
Microscopia în soluție fiziologică a secretului vaginal prelevat de pe peretele vaginal lateral	Celule cheie	Protozoare flagelate mobile (40-80% cazuri)	Pseudohife (40-60% cazuri)
Frotiul Gram al secretului vaginal prelevat de pe peretele vaginal lateral	Vezi criteriile Nugent		Spori / pseudohife (în până la 65% cazuri simptomatice)
Testul la miros – eliberarea mirosului de pește la adăugarea bazelor alcaline (KOH 10%)	Pozitiv	De obicei pozitiv	Negativ

Criteriile de diagnostic pentru vaginoza bacteriană (VB)

- Criteriile Amsel (este suficientă prezența a trei criterii din cele menționate mai jos):
 - Secreții fluide alb-gri omogene (uneori spumoase)
 - pH-ul secretului vaginal >4,5
 - emanarea mirosului de pește la adăugarea bazelor alcaline (KOH 1% sau 10%) (“testul la miros”)
 - celule cheie prezente în microscopia directă.
- Criteriile Nugent: o alternativă de obținere a unui frotiu vaginal colorat după Gram. Se bazează pe estimarea proporțiilor relative ale morfotipurilor bacteriene pentru a atribui scorul între 0 și 10. Scorul <4 este normal, 4-6 este intermediar și >6 este BV.

Criteriile de diagnostic pentru trichomonioza vaginală

- Microscopia directă a microorganismului într-un frotiu proaspăt nativ (în soluție fiziologică) sau fixat cu acridin oranj, materialul fiind prelevat din fornixul vaginal posterior (va confirma diagnosticul în 40-80% cazuri)
- Trichomonadele sunt raportate uneori în examinarea citologică a cervixului, sensibilitatea acestei metode constituind aproximativ 60% cu o rată înaltă de cazuri fals-pozitive. În asemenea cazuri se cuvine a confirma diagnosticul printr-un frotiu vaginal
- Sunt disponibile mediile de cultură pentru TV, acestea vor defini definitiv diagnosticul în 95% cazuri.

Criteriile de diagnostic pentru candidoza vaginală

- pH-ul vaginal de 4-4,5
- Lipsa mirosului (efectuarea “testului la miros” pe speculul vaginal și a unui similar aminic pe lamelă)
- Celule levurice sau pseudohife în frotiul nativ proaspăt preparat din secretul vaginal (pozitivitate 40-60%)
- Celule levurice sau pseudohife în frotiul Gram preparat din secretul vaginal (pozitivitate până la 65%)
- Examenul cultural vaginal pozitiv pentru speciile de levuri (dacă simptomele vulvare predomină se va preleva proba vulvară).

CONDUITA

General

Diagnosticul exact este important în scopul selectării unui tratament specific adecvat, iar în cazul TV și pentru conduita corespunzătoare a partenerilor sexuali. Așa încât TV este un microorganism transmis pe cale sexuală, se va întreprinde un *screening* pentru infecțiile co-existente. Se va recomanda abținerea sexuală până la finalizarea tratamentului de către toți partenerii implicați.

Indicațiile pentru tratament

Vaginoza bacteriană

- Prezența simptomelor caracteristice
- Microscopia directă pozitivă cu/fără simptomatică la unele femei gravide (cele cu preistoric de naștere prematură idiopatică sau avort spontan în trimestrul doi de sarcină)
- Femeile supuse unor intervenții chirurgicale
- Opțional: microscopia directă pozitivă la femeile fără simptomatică respectivă. Unele femei din această categorie vor menționa după tratament o schimbare benefică în caracterul secrețiilor vaginale.

Trichomonas vaginalis

- Testul pozitiv la trichomoniază indiferent de simptomatică
- Tratamentul epidemiologic pentru partenerii sexuali.

Candida

- Femei cu simptomatică respectivă la care s-a depistat candida microscopic sau cultural
- Femeile asimptomatice nu necesită tratament.

Scheme recomandate de tratament

Trichomonioza vaginală și vaginoza bacteriană

- Metronidazol 400-500 mg, *per os*, de două ori pe zi timp de 5-7 zile (de elecție), sau
- Metronidazol 2 g, *per os*, doză unică.

Odată cu administrarea metronidazolului se va evita ingestia de alcool din cauza posibilității de apariție a reacției asemănătoare cu cea la disulfiram (Antabus).

Majoritatea sușelor de TV sunt înalt susceptibile la metronidazol și preparatele din același grup. Există și vindecare spontană, constituind 20-25% din totalul de cazuri. Datorită ratei înalte de cazuri de infecție a uretrei și glandelor parauretrale la femei, se recomandă tratament sistemic cu chimioterapice pentru a asigura vindecarea completă. Administrarea preparatelor în doză unică are avantajul unei compliance superioare și a costului redus. Cu toate acestea, sunt date care demonstrează o rată mai înaltă a eșecului terapeutic la dozele unice, mai cu seamă când partenerii nu sunt tratați concomitent. Tratament topic !

Candidoza vaginală

Terapia locală asigură eficacitatea tratamentului în cazul candidozei vaginale. Tratamentul cu azoli reduce intensitatea simptomelor, finisându-se cu rezultate negative în examenul cultural la 80-90% pacienți indiferent de administrare (sistemică sau topică). Pe parcursul sarcinii se vor recomanda doar preparate topice.

Terapia locală include:

- Clotrimazol tablete vaginale 500 mg doză unică sau 200 mg o dată pe zi timp de 3 zile (500 mg săptămânal se recomandă în candidoza recurentă)
- Miconazol ovule vaginale 1200 mg în doză unică sau 400 mg o dată pe zi timp de 3 zile
- Există o gamă variată de alte preparate valabile în tratamentul local al candidozei vaginale.
Medicația orală include:
 - Fluconazol 150 mg în doză unică
 - Itraconazol 200 mg de două ori pe zi timp de 1 zi
 - Fluconazol 100 mg pe săptămână este util în candidoza recurentă.

Scheme alternative de tratament pentru vaginoza bacteriană

- Metronidazol gel intravaginal 0,75%, o dată pe zi timp de 5 zile, sau
- Clindamicină cremă intravaginală 2%, o dată pe zi timp de 7 zile, sau
- Clindamicină 300 mg, *per os*, de două ori pe zi timp de 7 zile.

Situații speciale

Inofensivitatea administrării metronidazolului în timpul sarcinii nu a fost confirmată, cu toate că datele publicate sugerează lipsa unor corelații cu riscuri teratogenice crescute, cu toate acestea fiind recomandabilă evitarea schemelor cu doze înalte.

În infecția simptomatică cu TV la etapa precoce de sarcină s-ar putea să fie preferate remediile topice (ovule vaginale cu clotrimazol 100 mg zilnic timp de 7 zile sau Aci-jel) pentru a asigura ameliorarea simptomelor, dar pentru eradicarea infecției este necesar în fine tratamentul sistemic.

Nu există o alternativă eficientă pentru 5-nitroimidazoli în tratamentul pacienților cu TV. Pentru pacienții cu alergii la metronidazol a fost propusă metoda de hiposensibilizare.

Preparatele anticandidozice orale nu sunt indicate în sarcină. Nistatina topică, care de fapt este o polienă, oferă rate de vindecare 70-90% pentru candida, dar poate fi utilă și în cazul femeilor cu sensibilitate redusă la azoli. Doza în ovulele vaginale este de 100 000 unități, se indică 1-2 ovule, intravaginal pe noapte, timp de 14 nopți.

În cazul candidozei severe sau persistente la o gazdă cu fundal patologic, de exemplu diabet sau infecție cauzată de patogeni mai puțin susceptibili (cum ar fi *C. glabrata*), se va prelungi durata de tratament cu azoli topici sau orali. Nistatina poate fi ultima opțiune.

CONDUITA PARTENERILOR

Candida și vaginoza bacteriană

Screening-ul și tratamentul de rutină al partenerului / partenerilor nu este indicat.

Trichomoniasa

Partenerii trebuie să fie investigați pentru ITS și tratați pentru TV indiferent de rezultatele testării. Partenerul de sex masculin contact sexual al unei femei cu TV, care în urma investigațiilor se crede a avea “uretrită nespecifică” (UNS), este rezonabil să fie tratat inițial pentru TV, apoi să se repete frotiul uretral, pentru ca numai după aceasta să se stabilească diagnosticul de UNS.

CONTROLUL POST-TERAPEUTIC (DISPENSARIZAREA)

Vaginoza bacteriană

Este indicat doar la femeile cu simptomatice persistentă. Dacă tratamentul a fost prescris pe parcursul sarcinii pentru a reduce riscul de naștere prematură, examinarea repetată se va efectua peste 1 lună și se va oferi tratament ulterior în cazul unei recurențe de VB.

Trichomoniasa vaginală

Se va întreprinde în cazul când la pacient persistă simptomatice după tratament sau în cazul recurențelor.

Simptome persistente / recurente, tratamentul

- Verificați complianța pacientului și excludeți vomitarea metronidazolului
- Verificați posibilitatea reinfecției de la parteneri noi sau netratați.

Pacienții care au prezentat eșec terapeutic la prima cură de tratament, de obicei, se vindecă după cura repetată de tratament standard. Dacă și acesta eșuează și sunt excluse situațiile descrise mai sus, se va prelua un frotiu din fornixul vaginal sau se va indica tratament empiric cu eritromicină sau amoxicilină pentru a reduce streptococii β -hemolitici înainte de tratamentul repetat cu metronidazol; unele microorganisme prezente în vagin pot interacționa și astfel reduce eficacitatea metronidazolului.

Dacă eșecul terapeutic persistă, se denotă posibilitatea evoluției microorganismului într-o formă capabilă să existe în condiții aerobe. În aceste situații nu există tratament eficient garantat.

Candida

Este indicat doar la femeile cu simptomatice persistentă.

Candidoza recurentă, tratamentul

Se definește ca patru sau mai multe episoade simptomatice pe parcursul unui an:

- Documentați frecvența episoadelor clinice, stabiliți diagnosticul și confirmați-l prin examen cultural
- Exclueți factorii de risc (ex.: diabet, stare de imunodeficit, administrare de corticosteroizi, folosire frecventă de antibiotice).

Cercetările adresate tratamentului optimal pentru candidoza recurentă sunt în continuare. Recomandațiile curente prevăd o schemă terapeutică inițială de

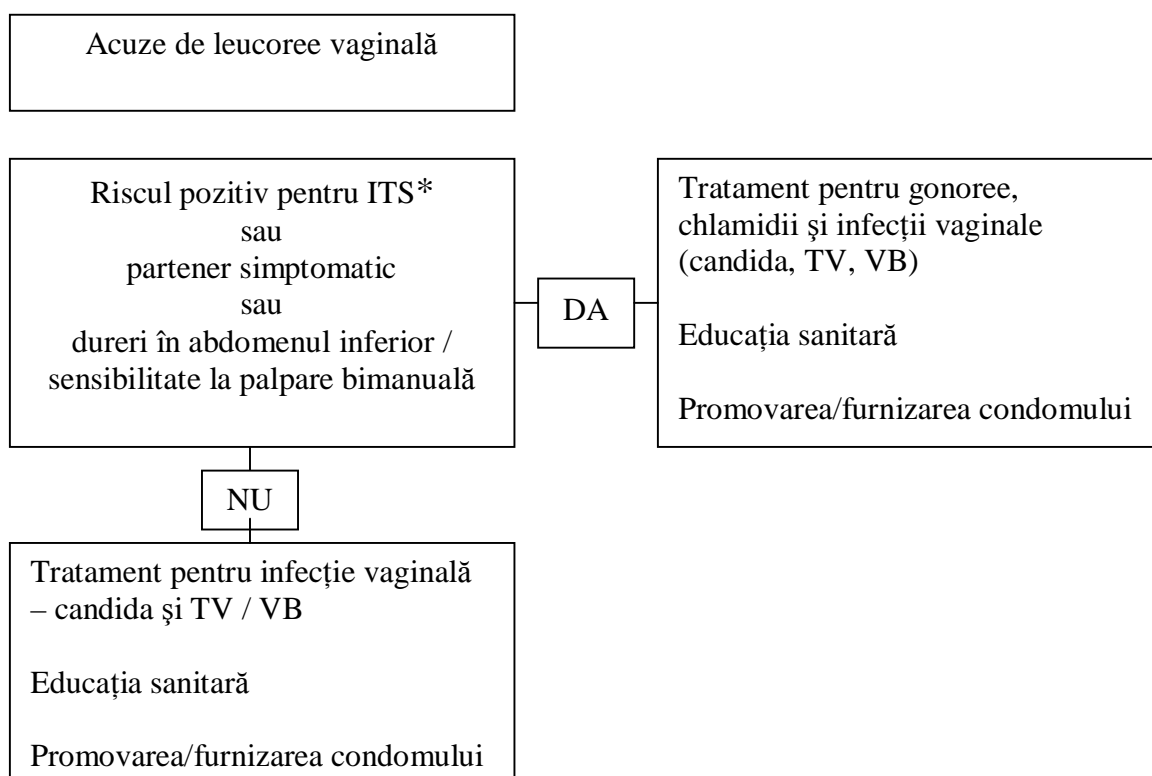
inducție, urmând una de întreținere, de exemplu fluconazol *per os* 100 mg săptămânal sau clotrimazol topic 500 mg săptămânal, ambele timp de 6 luni.

ANEXĂ

Conduita sindromală a secrețiilor (leucoreei) vaginale

Pentru situațiile când examinarea pacientului este imposibilă și când lipsește accesul la investigațiile de laborator, Organizația Mondială a Sănătății a elaborat un algoritm de conduita a leucoreei vaginale (vezi figura nr.1). Ocazional, infecția cervixului cauzată de chlamidii sau gonoree rezultă în leucoree vaginală. Cervicita netratată poate conduce la sechele grave. Semnele și simptomele infecției cervicale sunt nespecifice, dovedindu-se că estimarea acestui risc este mai eficace în profilaxia cervicitei.

Fig.1. Algoritm de conduita a leucoreei vaginale



**Estimarea riscului pentru ITS. Conform recomandărilor OMS, riscul este pozitiv dacă sunt prezente două din următoarele: vârstă sub 21 ani; nu este căsătorită; mai mulți parteneri decât unul în ultimele 3 luni; partener nou în ultimele 3 luni.*

CONDUITA SINDROMALĂ

CONDUITA AFECȚIUNILOR GENITO- ULCERATIVE TROPICALE

INTRODUCERE

Șancrul moale, limfogranulomul venerian și donovanoza nu sunt afecțiuni frecvente în Europa și majoritatea cazurilor sunt importate din alte țări. Identificarea corectă a agenților patogeni pentru aceste afecțiuni genito-ulcerative (AGU) este, de obicei, posibilă cu tehnicile respective de laborator folosite pentru confirmarea diagnosticului clinic prezumtiv.

ȘANCRUL MOALE (ȘANCROIDUL)

Introducere

- Patogenul cauzal: *Haemophilus ducreyi* – bacil gram-negativ, anaerob facultativ
- Șancrul moale este o afecțiune preponderent întâlnită în câteva arii geografice inclusiv Africa, Caraibe și Asia de Sud-Vest. În Kenia, Gambia și Zimbabwe, șancrul moale este considerat ca cea mai frecventă cauză a ulcerației genitale
- În țările europene se admite posibilitatea apariției epidemiilor, predominant limitate, sursa de obicei fiind identificată în cadrul sexului comercial.

Diagnosticul

Clinic

- Apariția unei mici papule inflamatorice sau pustule la nivelul inoculării peste o perioadă de timp cuprinsă între 3 zile și 2 săptămâni după expunere. Peste câteva zile leziunea erodează, transformându-se într-o ulcerație profundă și extrem de dureroasă
- Ulcerul caracteristic este moale, friabil și neindurat, cu margini neregulate subminate, acoperit de exsudat gri-gălbui cu miros fetid și însoțit de eritem periulceros. La pacient pot fi prezente concomitent câteva asemenea leziuni
- Timp de 1-2 săptămâni se dezvoltă limfadenita inghinală dureroasă, mai frecvent unilaterală, semnalată în 30-60% cazuri
- Această limfadenită avansează la aproximativ 25% pacienți, evoluând spre un bubon supurat care poate erupe spontan
- Este posibilă autoinocularea spontană ce rezultă clasic în ulcerația opozită, cunoscută sub denumirea de leziuni “în oglindă”.

De laborator

- Microscopia directă – au fost descrise forme morfologice variate de *H.ducreyi*, inclusiv de “cai ferate”, “amprente digitale”, etc. Deși în unele cazuri microscopia frotiurilor preparate după Gram permite identificarea rapidă a *H.ducreyi*, în majoritatea studiilor clinice diagnosticul șancroidului se stabilește

la examenul cultural sau cel clinic. Din acest motiv, microscopia directă nu se indică pentru stabilirea diagnosticului final al șancrului moale, cu toate că s-ar putea să furnizeze ceva informație la prima vizită a unor pacienți

- Cultura *in vitro* – cu toate că sensibilitatea diferă în funcție de mediul cultural, cultura *in vitro* rămâne de bază în diagnosticul șancrului moale, cu excepția cazurilor când este accesibil testul de ADN-amplificare. Pentru obținerea culturii de *H.ducreyi* au fost elaborate numeroase medii. Unii cercetători au raportat o amplificare a sensibilității culturii prin practicarea combinării mediilor. Cu toate că utilizarea mai multor medii de cultură sporește sensibilitatea culturii, pentru majoritatea dintre clinicile de infecții cu transmitere sexuală (ITS) aceasta nu este o opțiune practică
- Metodele de amplificare a acizilor nucleici (AAN) – exactitatea procedeei reacției de polimerizare în lanț (PCR) s-a dovedit a fi superioară culturii bacteriologice. Au fost obținuți *primer*-i ce amplifică secvențele specifice ARN sau ADN ale *H.ducreyi*. Sensibilitatea comparativă a bacteriologiei *H.ducreyi* la cea ADN-PCR, care a fost estimată în două studii clinice pe material genital, s-a dovedit a fi aproximativ de 75%. La moment, nu există tehnici PCR comercial accesibile pentru *H.ducreyi*. Cu toate acestea, luând în considerație sensibilitatea superioară a metodelor PCR, se așteaptă disponibilitatea acestei tehnici în calitate de metodă principală sau ca una adițională procedeei culturale existente.

Tratamentul

- Azitromicină 1 g, *per os*, doză unică sau ceftriaxonă 250-500 mg intramuscular, IM, doză unică
- Eritromicină 500 mg de 4 ori pe zi, *per os*, timp de 7 zile
- Ciprofloxacina 500 mg de două ori pe zi timp de 3 zile.

În plan global au fost raportate doar câteva cazuri de rezistență intermediară la ciprofloxacina sau eritromicina.

Considerații speciale

- Sarcina – inofensivitatea azitromicinei în sarcină sau în cazul alăptării nu a fost stabilită. Ciprofloxacina este contraindicată pentru femeile însărcinate sau care alăptează, precum și pentru persoanele cu vârste sub 18 ani. Din acest motiv în cazul femeilor însărcinate și celor care alăptează de preferință sunt ceftriaxona sau Eritromicina*.

LIMFOGRANULOMUL VENERIAN (LGV)

Introducere

- Patogenul cauzal: *Chlamydia trachomatis* tip L1, L2, L3
- În plan global LGV se consideră o maladie rară, estimându-se că în India și Africa reprezintă 2-10% din AGU
- Bărbații prezintă mai des forma acută de LGV, pe când femeile mult mai frecvent au complicații caracteristice perioadei tardive a maladei

- Gradul de contagiozitate și rezervorul maladiei nu au fost dovedite, dar calea de transmitere s-a atribuit în fond femeilor purtătoare asimptomatice.

Diagnosticul

Clinic

Evoluția maladiei respectă trei stadii separate. Peste 3-30 zile după inoculare, ce corespund perioadei de incubație, apare o papulă mică dureroasă sau pustulă care poate eroda cu formarea unui ulcer herpetiform. Această leziune de obicei se vindecă spontan în decurs de o săptămână, astfel fiind frecvent omisă de către persoanele afectate. În acest stadiu pot fi prezente și secreții mucopurulente, afectând uretra la bărbați și cervixul la femei. Al doilea stadiu începe peste 2-6 săptămâni de la debutul leziunii primare. De regulă, se referă la stadiul inghinal și se manifestă prin infectarea și inflamația dureroasă a nodulilor limfatici inghinali și/sau femorali, LGV fiind inițial o afecțiune a sistemului limfatic ce evoluează spre limfangită. Macrofagele infectate migrează spre nodulii limfatici. În mod tipic se produce mărirea unilaterală a ganglionilor limfatici, infectarea și abscedarea lor. Nodulii limfatici doli, numiți și buboni, pot deveni fluctuenți și erup la o treime din pacienți. În alte cazuri, acestea pot evolua în conglomerate dure, nesupurative. Cu toate că majoritatea bubonilor regenerează eventual fără complicații, unii se pot transforma în fistule cronice. Aproximativ o treime din pacienți prezintă “semnul șanțului”, care rezultă din mărirea ganglionilor inghinali și a celor femorali, respectiv de asupra și sub ligamentul Poupert. Limfadenopatia inghinală apare în 20% cazuri de femei cu LGV. Femeile mult mai frecvent prezintă afectarea primară a rectului, vaginului, cervixului sau uretrei posterioare, având drenajul limfatic spre nodulii iliaci profunzi sau perirectali. Aceasta rezultă în simptome de durere abdominală inferioară sau lombo-sacrală. Multe femei nu dezvoltă limfadenopatia inghinală caracteristică; doar aproximativ o treime din ele prezintă semne și simptome caracteristice pentru stadiul doi, în timp ce majoritatea bărbaților prezintă acest stadiu al afecțiunii. Semnele generale, cum ar fi subfebrilitatea, frisoanele, fatigabilitatea, mialgiile și artralgiile, frecvent sunt prezente în al doilea stadiu al maladiei. Diseminarea sistemică a *Ch.trachomatis* ocazional conduce la artrite, pneumonie sau (peri)hepatită. Complicațiile sistemice rare includ implicarea sistemului cardiac, meningita aseptică și afecțiunea inflamatorie a ochilor. Stadiul al treilea în LGV frecvent este numit “sindromul genito-anorectal” și este prezent mai frecvent la femei. Pacienții inițial dezvoltă proctocolită urmată de abcese perirectale, fistule, stricturi și stenoze ale rectului ce conduc la “limforoizi” (similari hemoroizilor). În lipsa tratamentului limfangita cronică conduce la cicatrici consecutive, stricturi și fistule ale regiunii afectate, care se finalizează cu elefantiazis.

Laboratorul

- Cultura – un diagnostic definitiv al LGV poate fi obținut prin izolarea microorganismului din cultură și tipizarea agentului izolat. Sunt preferate probele ce se prelevă din ganglionul afectat. De asemenea, poate fi util un

frotiu al țesutului infectat. Bacteriologia *Ch.trachomatis* L1, L2 și L3 rămâne o procedură tehnică relativ insensibilă. Sensibilitatea culturii bacteriologice nu ajunge nici până la 50%, chiar și dacă sunt folosite celulele McCoy prelucrate cu ciclohexamidă sau celulele HeLa prelucrate cu dietilaminoetil

- Serologia – diagnosticul LGV se bazează frecvent pe tabloul clinic și testele serologice, parțial din cauza dificultății diagnosticului cultural al *Ch.trachomatis*. Natura sistemică a procesului în LGV determină titre înalte de anticorpi rapid detectabili. Este important de a se menționa că pot apărea reacții încrucișate între diferite serotipuri ce determină infecția clamidiană. Totuși, un titru de anticorpi fixatori de complement mai înalt de 1:64, în asociație cu clinica sugestivă, se consideră având valoare diagnostică pentru LGV. Adăugător, o amplificare de 4 ori a titrului reacțiilor de fixare a complementului, în probele de sânge colectate la un interval de două săptămâni, este indicativă pentru LGV
- Metodele alternative de diagnostic de laborator – au fost elaborate metode suplimentare pentru depistarea *Ch.trachomatis* L1, L2 și L3. Acestea includ testul de imunofluorescență cu anticorpi monoclonali și tehnicile bazate pe procedeul PCR. Aceste tehnici încă nu sunt pe larg disponibile și nu au fost suficient testate în practică pentru a le recomanda pentru examinarea de rutină.

Tratamentul

- De elecție – doxiciclina 100 mg de două ori pe zi, *per os*, timp de 21 de zile
- De alternativă – Eritromicina* 500 mg de patru ori pe zi, *per os*, timp de 21 de zile.

DONOVANOZA (GRANULOMUL INGHINAL)

Introducere

- Patogenul cauzal: *Calymmatobacterium granulomatis* (*C.granulomatis*), bacil Gram-negativ incapsulat, intracelular obligator, aerob facultativ
- Granulomul inghinal sau donovanoza este endemică în anumite regiuni tropicale, cum ar fi Guinea de Vest, India de Sud-Est, Caraibe și ariile adiacente ale Americii de Sud, Brazilia, Africa de Sud și printre aborigenii din Australia.

Diagnosticul

Clinic

- Noduli subcutanați solitari sau multipli dezvoltați la locul de inoculare, după o perioadă de incubație cuprinsă între 8 zile și 12 săptămâni. Aceste leziuni se extind și erodează formând ulcerații indolore cu baza curată, friabilă și margini distincte, abrupte, în burelet. Unele leziuni pot conflua, rezultând în distrucția locală a țesutului
- Este frecventă autoinocularea, producându-se leziuni “ce se sărută” pe tegumentul adiacent
- Identificarea clinico-morfologică în diagnosticul donovanozei este complicată din cauza prezentării pleomorfe și leziunilor atipice

- Cea mai frecventă varietate clinică a maladii este forma ulcero-vegetativă sau cea ulcero-granulomatoasă. Acest tip produce ulcerații largi, extensive, neindurate cu țesut granular friabil de un roșu-bovin, care sângerează ușor
- Varietatea clinică nodulară constă în noduli și plăci roșii, moi, ce erodează spre a forma ulcerații
- Forma clinică hipertrofică sau verucoasă este prezentată de mase largi vegetante, uscate ce mimează condiloamele acuminat
- Mai puțin frecventă, varianta necrotică produce distrucția tisulară extensivă rapidă cu exsudat abundent, cenușiu, având un miros fetid
- Forma clinică cicatricială sau sclerotică este o formă rară, ce constă în ulcere uscate, nesângerânde, care se extind în plăci cu cicatrizare în benzi. Această variantă frecvent se asociază cu limfedem
- Pot fi prezente și pseudo-buboanele din contul granuloamelor subcutanate, ce răsar superficial în aria ganglionilor limfatici inghinali.

De obicei, donovanoza nu produce simptome de ordin sistemic. Dacă însă aceste simptome apar, ele sugerează diseminarea hematogenă, ce poate conduce la sfârșit letal. Prin autoinoculare pot fi implicate zone extragenitale sau procesul se poate extinde în profunzime spre organele subiacente, cum ar fi osul, intestinul sau vezica urinară.

Laboratorul

- Microscopia directă – cea mai practică și sigură procedură pentru identificarea *C. granulomatis* rămâne vizualizarea directă în frotiuri a incluziunilor intracitoplasmice colorate bipolar, numite corpii Donovan. Aceste structuri în formă de tijă pot fi găsite în interiorul histiocitelor țesutului granular, preparat în frotiu sau biopat din zona afectată. Frotiurile pot fi preparate după procedeul Wright sau Giemsa, dar argintarea este probabil cea mai sensibilă metodă, în particular pentru speciile cu corpii Donovan subțiri
- Cultura – izolarea *C. granulomatis* este dificilă și deseori inutilă, doar în câteva comunicări a fost descrisă izolarea cu succes a acestui agent patogen într-un sistem cultural. Aceste tehnici nu sunt accesibile în majoritatea laboratoarelor (de referință)
- Metode alternative de diagnostic de laborator – a fost raportată metoda bazată pe PCR-procedeul pentru diagnosticul de rutină al *C. granulomatis*. Cu toate acestea, testul necesită confirmare ulterioară în baza unui număr suficient de probe din diferite arii geografice, având ca scop asigurarea valorii acestuia pentru diagnosticul de donovanoză.

Tratamentul

- Co-trimoxazol 2 × 480 mg de două ori pe zi, *per os*, timp de 14 zile
- Doxiciclină 100 mg de două ori pe zi, *per os*, timp de 14 zile
- Eritromicină 500 mg de patru ori pe zi, *per os*, timp de 2-4 săptămâni
- Azitromicină 1 g o dată pe săptămână, *per os*, timp de 4 săptămâni sau 500 mg o dată pe zi timp de 7 zile

- Gentamicină 1 mg/kg fiecare 8 ore, IM sau IV.

Notă: Durata tratamentului trebuie prelungită până la vindecarea completă a tuturor leziunilor. Gentamicina se recomandă ca tratament adjunct în cazul pacienților cu leziuni ce nu răspund în primele zile la alte medicamente. La femeile însărcinate a fost administrată cu succes Eritromicina*.

ANEXĂ

Conduita sindromală a afecțiunilor genito-ulcerative (AGU) (în caz de inaccesibilitate a diagnosticului de laborator complet)

În general, în țările europene, facilitățile de laborator sunt accesibile atât pentru monitorizarea, cât și pentru stabilirea agenților microbiologici în cazul AGU. Aceste facilități, însă, pot fi inaccesibile. De asemenea, este posibil ca un pacient cu simptomatologia corespunzătoare de AGU să necesite tratament până la realizarea posibilității de confirmare a diagnosticului. În asemenea cazuri medicul trebuie să se bazeze pe o anamneză detaliată și o examinare clinică meticuloasă. Algoritmul din figura nr.1 reprezintă un ghid pentru conduita sindromală a AGU, destinat în special pentru inițierea unui tratament imediat, bazat pe anamneză și examinare clinică la prima vizită, care nu exclude prelevarea materialului pentru testele diagnostice ulterioare.

În figura nr.1 opțiunile terapeutice A-D corespund următoarelor:

Opțiunea terapeutică A (tratament pentru herpes genital)

- Valaciclovir 500 mg, *per os*, de două ori pe zi timp de 5 zile, sau
- Famciclovir 250 mg, *per os*, de 3 ori pe zi timp de 5 zile.

Opțiunea terapeutică B (tratament pentru sifilis precoce)

- Benzatin benzilpenicilină 2,4 mln unități, IM, (1,2 mln în fiecare fesă), deoarece injecțiile pot fi dureroase, soluția de lidocaină sau soluția de alt anesteziec frecvent se adaugă la soluția de penicilină, plus
- Tratament pentru limfogranulomul venerian și șancrul moale: eritromicină 500 mg de 4 ori pe zi, *per os*, timp de 2-4 săptămâni.

Opțiunea terapeutică C (tratament pentru sifilis precoce)

- Benzatin benzilpenicilină 2,4 mln unități, IM, plus
- Tratament pentru șancrul moale:
 - Azitromicină 1000 mg, *per os*, doză unică, sau
 - Ceftriaxonă 250 mg, intramuscular, doză unică, sau
 - Eritromicină 500 mg de 4 ori pe zi, *per os*, timp de 7 zile, sau
 - Ciprofloxacina 500 mg, *per os*, de două ori pe zi timp de 3 zile.

Opțiunea D

- Consiliere / educație
- Promovare / furnizare de prezervative.

Notă: În scopul diminuării acuzelor provocate de AGU, în special în cazul leziunilor de herpes genital, pot fi recomandate băițe cu soluții saline fiziologice.

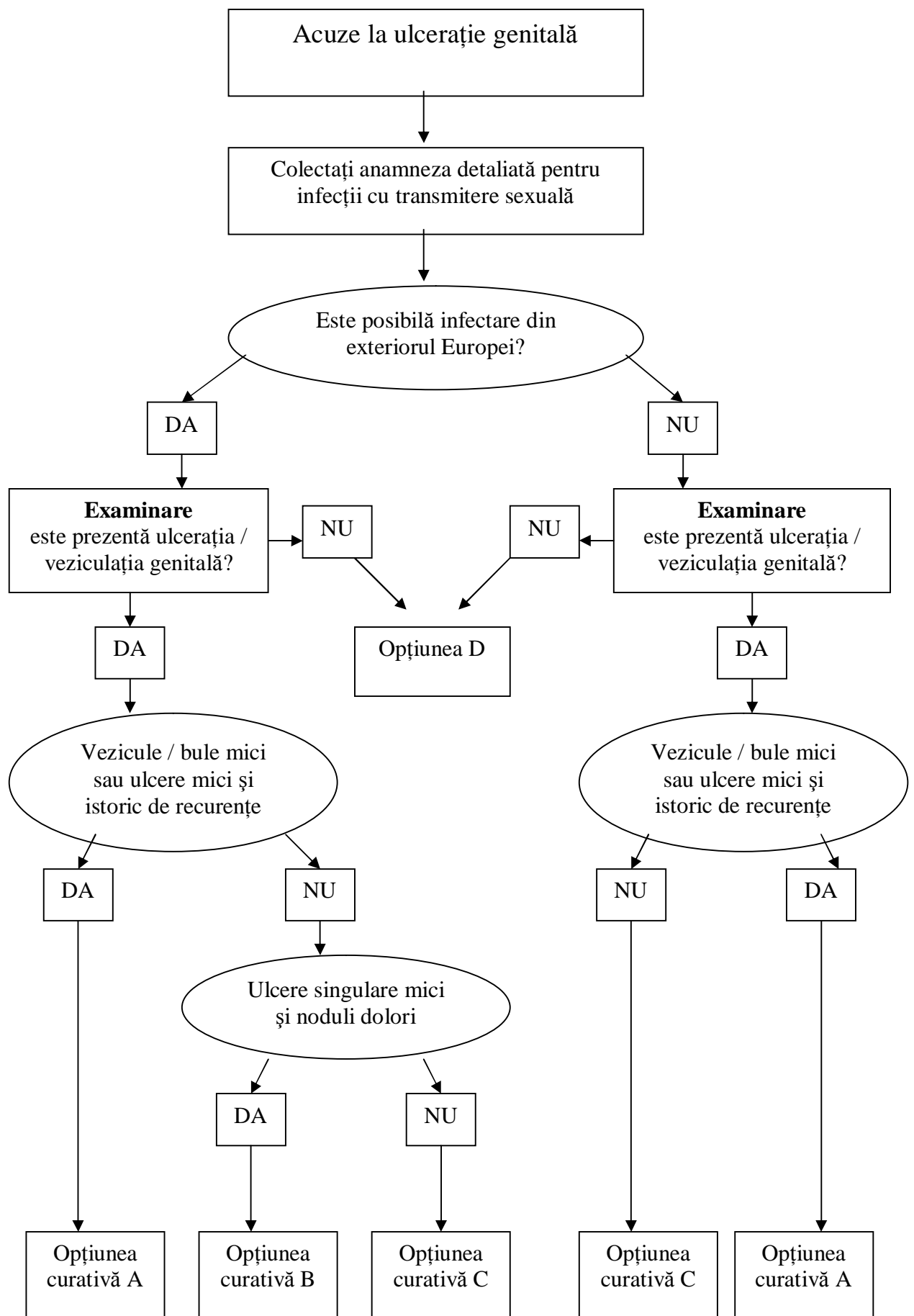


Fig.1. Conduita sindromal&on a afec&onunilor genito-ulcerative

CONDUITA SINDROMALĂ

CONDUITA BOLII INFLAMATORII PELVIENE ȘI PERIHEPATITEI

INTRODUCERE

- Boala inflamatorie pelviană (BIP) reprezintă, de obicei, rezultatul infecției ascendente din endocervix, cauzând endometrite, salpingite, parametrite, ooforite, abscese tubo-ovariene și/sau peritonite pelviene
- *Neisseria gonorrhoeae* și *Chlamydia trachomatis* au fost identificate ca agenți etiologici, dar și *Cardnerella vaginalis*, diferiți anaerobi și alte microorganisme din vagin pot fi implicate.

Un număr de factori sunt asociați cu BIP:

- Vârsta tânără
- Partenerii multipli
- Istoric de infecție cu transmitere sexuală (ITS) la pacient sau la parteneri
- Întreruperea sarcinii
- Inserarea dispozitivului contraceptiv intrauterin în ultimele 6 săptămâni
- Histerosalpingografia
- Fertilizarea *in vitro*
- Endometrita *post-partum*
- Vaginoza bacteriană
- Partener nou recent (pe parcursul ultimilor 3 luni).

DIAGNOSTIC

Clinic

BIP poate decurge simptomatic sau asimptomatic. Chiar atunci când sunt prezente, simptomele și semnele clinice nu sunt suficient de sensibile și specifice (valoarea eventuală pozitivă a unui diagnostic clinic este de 65-90% comparativ cu diagnosticul laparoscopic).

Următoarele simptome sugerează BIP:

- Durerea în partea de jos a abdomenului
- Dispareunia
- Sângerările patologice
- Secrețiile vaginale sau cervicale patologice.

Semnele asociate cu BIP:

- Sensibilitatea la palparea abdomenului inferior
- Durerea în regiunea anexelor la examinarea bimanuală
- Durerea la deplasarea colului uterin în examinarea bimanuală
- Febra (>38°C).

Diagnosticul diferențial pentru durerea în partea de jos a abdomenului la o femeie tânără include:

- Sarcina ectopică
- Apendicita acută
- Endometrioza
- Complicațiile chistului ovarian
- Durerile funcționale (dureri de origine necunoscută).

Indicațiile pentru testare

BIP va fi suspectată la o pacientă cu simptomele și semnele clinice specificate anterior sau în cazul unei individe asimptomatice dintr-o grupă de risc sport (vezi figura nr.1).

Laborator

Se recomandă testarea căilor genitale inferioare la gonoree și chlamidii, deoarece rezultatul pozitiv susține diagnosticul de BIP. Absența infecției endocervicale sau uretrale nu exclude BIP.

- Creșterea vitezei de sedimentare a eritrocitelor sau prezența proteinei C-reactive susține diagnosticul
- Laparoscopia poate oferi o susținere considerabilă a diagnosticului de BIP, dar efectuarea ei în mod de rutină nu este justificată din motive de cost și a dificultăților potențiale în identificarea unei inflamații intratubare ușoare sau a endometritei.
- Biopsia endometriului și scanarea ultrasonoră ar putea fi utile în cazul unui diagnostic dificil, dar la moment există o cantitate insuficientă de dovezi care justifică folosirea lor de rutină.

CONDUITA

General

Terapia cu antibiotice de spectru larg este necesară pentru a trata infecțiile cu *N.gonorrhoeae*, *Ch.trachomatis* și cele anaerobe. La moment nu există dovezi care ar susține eficacitatea de durată a acestora în prevenirea complicațiilor BIP. Datele despre administrarea orală a tratamentului sunt comparativ mai puțin numeroase decât cele de administrare parenterală. Selectarea unui regim de tratament / cale de administrare poate fi influențată de:

- Date convingătoare cu privire la sensibilitatea antimicrobiană locală
 - Date convingătoare cu privire la epidemiologia locală a infecțiilor specifice, caracteristice pentru instituția în cauză
 - Cost
 - Preferința și complianța pacientului
 - Gradul de severitate a maladiei.
- Recomandațiile generale includ:
- Regim la pat pentru cei cu forme grave
 - În prezența unei posibile sarcini, va fi efectuat testul la graviditate

- Va fi asigurată analgezia corespunzătoare
- Terapia intravenoasă (IV) este recomandată pacienților în cazuri clinice mai severe
- Pacienții trebuie informați să evite contactele sexuale neprotejate până când ei și partenerul / partenerii lor vor finisa tratamentul și controlul de vindecare / dispensarizare.
- Se va efectua o explicație detaliată a stării lor, punându-se accentul pe implicațiile de durată asupra sănătății lor și a partenerului / partenerilor. Dacă este posibil, informația orală va fi însoțită de una scrisă (clară și precisă).

Admiterea la spitalizare pentru tratamentul parenteral, supraveghere, efectuarea investigațiilor ulterioare mai complexe și/sau pentru posibilele intervenții chirurgicale va fi considerată în următoarele situații:

- Diagnosticul incert
- Eșecul clinic al terapiei orale
- Simptomele și semnele severe
- Prezența abscesului tubo-ovarian
- Imunodeficiența
- Intoleranța unui regim de administrare oral
- Gravitatea.

Tuturor li se va oferi posibilitatea de testare la ITS și se va discuta despre testarea la HIV.

Indicațiile pentru tratament

Se consideră ca amânarea tratamentului crește riscul sechelelor de durată așa ca sarcina ectopică, sterilitatea și durerile pelviene. Din aceste cauze și din lipsa unor criterii diagnostice bine definite, se recomandă un nivel de investigații minim pentru inițierea tratamentului empiric al BIP.

Scheme recomandate de tratament

Următoarele scheme de tratament cu antibiotice sunt bazate pe dovezi. Terapia intravenoasă trebuie continuată până la 24 ore după ameliorare clinică, apoi se va opta pentru administrare orală. Dozele recomandate ar putea fi ajustate puțin, în funcție de licențiere și disponibilitatea formelor medicamentoase.

Regim ambulator

- Ofloxacină, oral, 400 mg de două ori pe zi *plus* metronidazol, oral, 500 mg de două ori pe zi timp de 14 zile
- Ceftriaxonă, IM, 250-500 mg în doză unică *sau* cefoxitin, IM, 2 g în doză unică cu probenecid, oral, 1 g, *fiind urmat* de doxiciclină, oral, 100 mg de două ori pe zi *plus* metronidazol, oral, 400-500 mg de două ori pe zi timp de 14 zile.

Regim de staționar

- Cefoxitin, IV, 2 g de patru ori pe zi (*sau* cefotetan, IV, 2 g de două ori pe zi) *plus* doxiciclină, IV, 100 mg de două ori pe zi (poate fi utilizată doxiciclina, oral, dacă este tolerată), *fiind urmată* de doxiciclină, oral, 100 mg de două ori pe zi *plus* metronidazol, oral, 400-500 mg de două ori pe zi pentru un total de 14 zile

- Clindamicină, IV, 900 mg de trei ori pe zi *plus* gentamicină, IV, (2 mg/kg doza inițială urmată de cea de 1,5 mg/kg de trei ori pe zi [poate fi administrată în doză unică zilnică]), *urmată fie de* clindamicină, oral, 450 mg de patru ori pe zi *sau* de doxiciclină, oral, 100 mg de două ori pe zi pentru un total de 14 zile, *plus* metranidazol, oral, 400-500 mg de două ori pe zi până la completarea a 14 zile.

Regim de alternativă

- Ofloxacină, IV, 400 mg de două ori pe zi *plus* metronidazol, IV, 500 mg de trei ori pe zi timp de 14 zile
- Ciprofloxacina, IV, 200 mg de două ori pe zi *plus* doxiciclină, IV sau oral, 100 mg de două ori pe zi *plus* metronidazol, IV, 500 mg de trei ori pe zi.

Atunci când schemele de mai sus nu sunt disponibile, se va opta pentru terapie cu antibiotice pe parcursul a 14 zile pentru a asana infecțiile cu:

- *N.gonorrhoeae*, ex.: chinolone, cefalosporine, peniciline (dacă este sensibilitate locală respectivă)
- *Ch.trachomatis*, ex.: tetraciline, macrolide
- Bacterii anaerobe, ex.: metronidazol.

Situații speciale

- Femeile cu HIV ar putea manifesta simptome asociate cu BIP mai grave, dar care reacționează prompt la terapia cu antibiotice. Sunt recomandate schemele cu administrare parenterală
- Sindromul Fitz-Hugh-Curtis se manifestă prin dureri în regiunea epigastrică pe dreapta, asociată cu perihepatită, care se întâlnește la 10-20% din femeile cu BIP, poate fi manifestarea dominantă. Cu toate că s-a efectuat înlăturarea laparoscopică a aderențelor hepatice, dovezile studiilor clinice sunt insuficiente pentru a da recomandării specifice de tratament în afara celor pentru BIP
- BIP în sarcină este asociată cu o sporire a morbidității atât materne, cât și a fătului, de aceea este recomandată terapia parenterală, cu toate că nici una dintre schemele bazate pe dovezi enumerate mai sus nu oferă siguranță în această situație
- Datele studiilor clinice sunt insuficiente pentru a recomanda o schemă specifică pentru femeile gravide cu BIP, se va lua în considerație posibilitatea terapiei cu preparate eficiente împotriva gonoreei, chlamidiozei și anaerobilor, luând în considerație sensibilitatea locală la antibiotice (de exemplu, cefoxitin, IV, 2 g de trei ori pe zi plus eritromicină, IV, 50 mg/kg în infuzie continuă, cu un posibil adaos de metronidazol, IV, 500 mg de trei ori pe zi)
- Nu există dovezi de superioritate a uneia dintre schemele de tratament sugerate față de altele. De aceea, pacienții cu alergii la preparatele uneia dintre scheme vor fi tratați conform schemelor de alternativă.

CONDUITA PARTENERILOR

- Partenerii curenți ai femeilor cu BIP vor fi contactați pentru a li se oferi recomandării cu privire la sănătate și examinare pentru gonoree și chlamidioză. Examinarea va fi propusă și altor parteneri sexuali recenți – se recomandă

- depistarea contactelor pe parcursul ultimilor 6 luni până la apariția simptomelor, dar această perioadă poate fi influențată și de anamneza sexuală
- Partenerii vor fi rugați să evite contactele sexuale până când ei și partenerii lor vor încheia tratamentul
 - Gonoreea depistată la un partener de sex masculin va fi tratată corespunzător și simultan cu cea a pacientului în cauză
 - Tratamentul empiric simultan al chlamidiozei este recomandat pentru toate contactele sexuale, dată fiind sensibilitatea variabilă a testelor de diagnostic disponibile
 - Dacă examenul adecvat al gonoreei și chlamidiozei la partenerul / partenerii sexuali nu este posibil, se va administra tratamentul empiric pentru gonoree și chlamidioză.

O examinare ulterioară după 4 săptămâni de la sfârșitul tratamentului ar putea fi utilă pentru a se asigura:

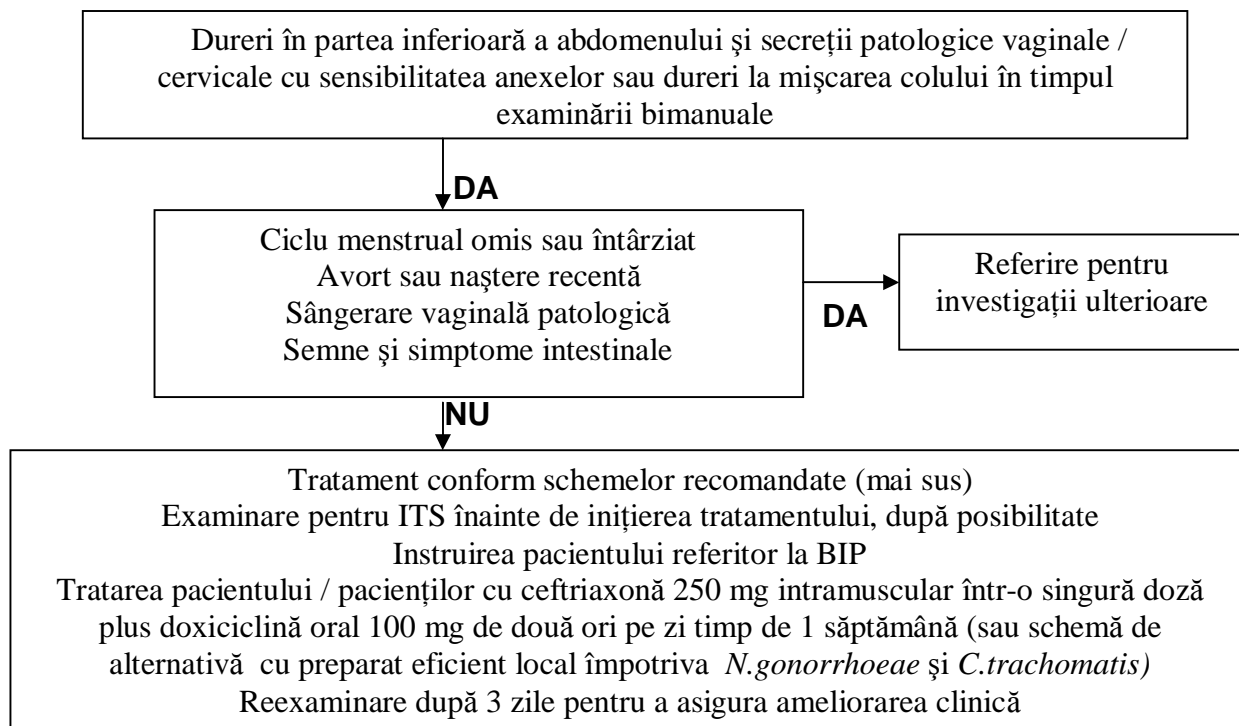
- Răspunsul clinic adecvat la tratamentul administrat
- Complanța cu antibioticele administrate oral
- *Screening*-ul și tratamentul partenerilor sexuali.

Repetarea testelor la gonoree după tratament este recomandată la cei depistați primar. Repetarea testelor la chlamidii poate fi necesară la cei cu simptome persistente, precum și când complianța la antibiotice și/sau depistarea partenerilor sexuali sugerează eventualul caracter persistent sau recurent al infecției.

SUPRAVEGHEREA (DISPENSARIZAREA)

Este recomandată o reexaminare după 72 ore, în special pentru cei cu manifestări clinice severe sau de gravitate medie, care ar trebui să înregistreze o ameliorare substanțială a simptomelor și semnelor clinice. În caz contrar, pacientele vor necesita investigații ulterioare, terapie parenterală și/sau intervenție chirurgicală.

Fig.1. Conduita sindromală a bolii inflamatorie pelviene



CONDUITA SINDROMALĂ

CONDUITA ORHO-EPIDIDIMITEI ȘI A EDEMULUI SCROTAL ACUT

INTRODUCERE

- La bărbații mai tineri de 35 de ani orho-epididimita este cauzată de cele mai dese ori de organisme patogene cu transmitere sexuală, așa ca *Chlamydia trachomatis* și *Neisseria gonorrhoeae*
- La bărbații după 35 de ani orho-epididimita este de cele mai dese ori cauzată de infecții ale tractului urinar cu microorganisme Gram negative enterice fără transmitere sexuală. Aceasta poate fi asociată cu o anamneză sugerând obstrucția fluxului urinar
- Există o suprapunere dintre loturile menționate, anamneza sexuală completă este de o importanță imperativă
- Orho-epididimita cauzată de microorganisme enterice cu transmitere sexuală are loc la pacienții homosexuali, care practică contactul sexual anal
- Organismele enterice Gram negative reprezintă cauza frecventă a orho-epididimitei după o recentă manipulare instrumentală sau cateterizare
- Anomaliile anatomice ale tractului urinar sunt răspândite în grupul persoanelor infectate cu bacterii Gram-negative și vor fi luate în considerație în timpul investigațiilor ulterioare ale tractului urinar, în special la pacienții după 50 ani.

DIAGNOSTICUL

Generalități

Depistarea unui agent sexual transmisibil deseori este asociată cu un partener sexual nou sau cu un istoric recent de mai mulți parteneri sexuali.

Clinic

Simptome (de obicei sunt unilaterale)

- Dureri testiculare
- Edem al scrotului.
Simptome de uretrită (deseori asimptomatică):
- Secreții uretrale
- Disurie
- Iritarea penisului.

Pot fi prezente simptome de obstrucție a fluxului urinar.

Semnele caracteristice la examinarea pacienților sunt următoarele:

- Dureri la palparea părții afectate
- Tumefiere palpabilă a epididimului.

De asemenea pacienții pot avea:

- Secreții uretrale (acestea pot fi prezente doar la masarea uretrei)

- Hidrocele
- Eritemul și/sau edemul scrotului pe partea afectată
- Pirexie.

Laboratorul

Vor fi necesare următoarele investigații:

- Examinare standard la infecții cu transmitere sexuală (ITS), după cum este specificat în ghidul pentru uretrita non-gonococică (UNG), pentru a depista prezența uretritei și/sau a *N.gonorrhoeae* și/sau a *Ch.trachomatis*
- Pentru detectarea uretritei se va confirma excesul de leucocite polimorfonucleare (LPMN) în frotiul uretral sau în prima porție de urină (matinală)
- Pacienții cu uretrite vor fi examinați microscopic la diplococi intracelulari Gram-negativi pentru a exclude diagnosticul de gonoree. Executat de un personal cu experiență, acest test are o sensibilitate de >90% în depistarea infecției gonococice
- Frotiu uretral, colorație Gram, conținând ≥ 5 LPMN în câmpul microscopic cu putere ($\times 1000$) de amplificare înaltă (media leucocitelor în cinci câmpuri cu concentrații maxime de LPMN), și/sau
- Frotiu preparat din prima porție de urină (matinală), colorație Gram, conținând ≥ 10 LPMN în câmpul microscopic ($\times 1000$) cu putere de amplificare înaltă (media leucocitelor în cinci câmpuri cu concentrații maxime de LPMN)
- Prezența secrețiilor uretrale notabile cu caracter mucopurulent / purulent de asemenea este sugestivă pentru uretrită. Totuși, aceasta nu permite o diferențiere satisfăcătoare între uretritele gonococice și cele non-gonococice, iar absența acestor secreții nu exclude uretrita
- Examinarea bacteriologică (cultura uretrală) la *N.gonorrhoeae*
- Investigații pentru depistarea *Ch.trachomatis*
- Examinarea probei din porția de mijloc a urinei cu testul expres (*dipstick*) la esteraza leucocitară și nitriți, acestea fiind suplimentare testării la proteinele sângelui și glucoză. Testele expres reprezintă un *screening* recunoscut pentru infecțiile bacteriene ale tractului urinar superior. Totuși, ele nu au fost evaluate în mod specific în ce privește depistarea ITS. Prezența sângelui în jetul de mijloc al urinei este, de obicei, datorată colectării frotiului uretral, iar activitatea pozitivă a esterazei leucocitare poate reflecta o uretrită și nu o infecție a tractului urinar superior, mai cu seamă atunci, când testul este pozitiv în prima porție de urină, chiar dacă sensibilitatea acestuia nu este înaltă. Astfel, rezultatul acestor teste în diagnosticarea infecțiilor tractului urinar superior va fi tratat cu scepticism. Totuși, un test pozitiv la nitriți este foarte specific, cu toate că sensibilitatea lui este doar de 40-80%
- Microscopia și examenul bacteriologic al porției de mijloc a urinei
- Examenul ultrasonor cu Doppler color este util pentru a diferenția orhoepididimita de torsiunea funiculului spermatic.

Diagnosticul diferențial

- Torsiunea testiculului
- Orho-epididimita secundară, cauzată de *N.gonorrhoeae* sau uretrita non-gonococică, inclusiv cea cauzată de *Ch.trachomatis*
- Orho-epididimita secundară cauzată de organismele enterice
- Tumoare testiculară sau a epididimului.

Torsiunea funiculului spermatic (torsiunea testiculară) reprezintă principalul în diagnosticul diferențial. Această stare reprezintă o urgență chirurgicală. Va fi suspectată la toți pacienții și trebuie exclusă în primul rând, deoarece salvarea testiculului depinde de operativitatea / promptitudinea intervenției. Torsiunea este mai probabilă în cazul, în care:

- Apariția durerii este bruscă
- Durerea este puternică
- Testele efectuate la vizita primară exclud uretrita și infecția bacteriană a tractului urinar
- Pacientul este mai tânăr de 20 ani (incidența maximă revine adolescenților), dar poate să afecteze orice vârstă.

CONDUITA

General

- Tratamentul empiric va fi prescris tuturor pacienților cu orho-epididimită înainte de obținerea rezultatelor microbiologice. Schema de tratament cu antibiotice va fi selectată ținând cont de testele imediate, de vârsta pacientului, de anamneza sexuală, de recenta manipulare instrumentală sau cateterizare și de anomaliile tractului urinar la pacient
- Sunt recomandate regimul la pat, elevarea și suportul regiunii scrotale, utilizarea analgezicelor. Antiinflamatoarele nesteroidiene ar putea fi utile
- **Dacă este suspectată torsiunea testiculară este indicată consultația urgentă a urologului.**

Orho-epididimita secundară cauzată de *N.gonorrhoeae* sau de uretrita non-gonococică, inclusiv cea cu *Ch.trachomatis*

Recomandații generale

- Vezi ghidul cu privire la conduita uretritei.

Indicații pentru administrarea tratamentului

- Simptome și semne de orho-epididimită
- Depistarea uretritei
- Nu este suspectată infecția tractului urinar superior.

Scheme recomandate de tratament

- Doxiciclină 100 mg de două ori pe zi timp de 14 zile
- Ofloxacină 200 mg de două ori pe zi timp de 14 zile.

Pentru orho-epididimitele, în care este suspectată infecția gonococică, suplimentar la tratamentul cu doxiciclină se va mai administra:

- Ciprofloxacină 500 mg într-o singură priză sau ceftriaxonă 250-500 mg, intramuscular.

Antibioticele administrate în caz de gonoree pot fi variate, în conformitate cu sensibilitatea locală la antibiotice. Dacă este răspândită rezistența la tetraciclină, s-ar putea prefera ofloxacina.

Orhoepididimita secundară cauzată de organisme enterice

Recomandații generale

Următoarele vor fi discutate și însoțite, dacă este posibil, de informație clară în scris:

- O explicație detaliată referitor la orho-epididimită și originea ei
- Efectele adverse ale tratamentului și importanța complianței depline din partea pacientului, precum și acțiunile acestuia în cazul omiterii unei doze.

Indicații pentru tratament

- Simptome și semne de orho-epididimită
- Este suspectată infecția tractului urinar superior.

Schemele recomandate

- Ofloxacină 200 mg de două ori pe zi timp de 14 zile
- Antibioticele folosite vor fi variate, în dependență de informația locală despre sensibilitate.

Orhoepididimita de etiologie necunoscută

Recomandații generale

Următoarele vor fi discutate și însoțite, dacă este posibil, de informație clară în scris:

- O explicație detaliată referitor la orho-epididimită, originea ei și dificultatea inițială de a stabili cauza exactă
- Efectele adverse ale tratamentului și importanța complianței depline din partea pacientului, precum și acțiunile acestuia în cazul omiterii unei doze
- Recomandații de a se abține de la raporturile sexuale până la obținerea rezultatelor microbiologice de testare a porției de mijloc a urinei.

Indicații pentru tratament

- Simptome sau semne de orho-epididimită
- Imposibilitatea diferențierii etiologice între microorganismele patogene cu transmitere sexuală și a celor enterice cu transmitere non-sexuală.

Schema de tratament recomandată

- Ofloxacină 200 mg de două ori pe zi timp de 14 zile.

CONDUITA PARTENERILOR

Toți partenerii sexuali din grupa de risc vor fi examinați și li se va oferi tratament epidemiologic, atunci când:

- Este depistată orho-epididimita secundară cauzată de *N.gonorrhoeae* sau uretrita non-gonococică, inclusiv cea cu *Ch.trachomatis*
- Este diagnosticată orho-epididimita de etiologie necunoscută și testarea ulterioară a porției medii de urină dă un rezultat negativ
- Aceasta se va aborda într-un mod tacticos și confidențialitatea pacientului primar va fi păstrată. Durata perioadei de căutare a contactelor este arbitrară, deoarece perioada de incubație a orho-epididimitei este necunoscută; este sugerat termenul de 3 luni
- Schema de tratament pentru parteneri va include cea pentru infecția necomplicată cu *Ch.trachomatis* și cea pentru gonoreea fără complicații, dacă acestea se vor depista la pacientul primar
- Dacă *Ch.trachomatis* sau *N.gonorrhoeae* sunt depistate, este de o importanță deosebită de a asigura înștiințarea tuturor partenerilor sexuali la risc
- Detaliile cu privire la toate contactele vor fi obținute în timpul primei vizite. De asemenea, va fi obținut consimțământul pentru a contacta atât pacientul, cât și partenerii săi, dacă testele la *Ch.trachomatis* sau *N.gonorrhoeae* vor fi pozitive. Astfel, dacă pacientul primar nu revine, el poate fi contactat și/sau poate fi inițiată contactarea partenerilor săi sexuali
- Contactele bărbaților cu orho-epididimită cauzată de chlamidii sau gonococi trebuie tratați indiferent de rezultatele investigațiilor microbiologice
- Se recomandă tratamentul simultan pentru partenerii sexuali ai pacienților cu orho-epididimită negativi la chlamidii și gonococi, deoarece aceasta ar putea duce la un răspuns terapeutic mai bun și la o posibilă reducere a morbidității la femei, deoarece:
 - Nici un test nu are o sensibilitate de 100% în detectarea *Ch.trachomatis* la bărbați
 - Există dovezi precum că cel puțin unii bărbați “chlamidie-negativi” cu uretrită non-gonococică au parteneri pozitivi la chlamidii.

SUPRAVEGHEREA (DISPENSARIZAREA)

În lipsa unei ameliorări în starea pacientului după 3 zile de tratament, diagnosticul trebuie revăzut, iar tratamentul reevaluat. Revederea este necesară, dacă semnele de tumefiere și durere persistă după încheierea tratamentului antimicrobian, cu toate că în unele cazuri simptomele dispar într-un timp mai îndelungat. În astfel de cazuri ar putea fi indicată examinarea de către medicul chirurg.

Diagnosticul diferențial în astfel de circumstanțe va lua în considerație următoarele:

- Ischemia / infarctul testiculului
- Diagnosticul etiologic inițial al infecției, de ex.: microorganism enteric vs. ITS, s-a dovedit greșit, astfel pacientul a fost tratat incorect
- Microorganismul enteric rezistent la tratamentul cu trimetoprim sau ofloxacină

- Formarea unui absces și/sau implicarea scrotului
- Tumoarea testiculară sau epididimală
- Orho-epididimita în cadrul parotitei epidemice
- Epididimita tuberculoasă
- Epididimita fungică
- Infecția gonococică rezistentă la tratamentul cu fluorochinolone și tetraciclină.

În orhoepididimitele secundare cauzate de *N.gonorrhoeae* sau uretritele non-gonococice, inclusiv cu *Ch.trachomatis*, supravegherea pacientului va mai include, după cum este specificat în ghidul pentru uretrite, o examinare repetată pentru uretrită la 2 săptămâni.

CONDUITA SINDROMALĂ A EDEMULUI SCROTAL ACUT

Diagnosticurile principale sunt orho-epididimita, torsiunea, trauma și tumoarea testiculară sau epididimală. Fără a recurge la investigații este dificil de a diferenția aceste maladii. Torsiunea funicului spermatic (torsiunea testiculară) reprezintă diagnosticul diferențial principal. Această stare reprezintă o urgență chirurgicală. Va fi suspectată la toți pacienții și trebuie exclusă în primul rând, deoarece salvarea testiculului depinde de operativitatea / promptitudinea intervenției. Algoritmul (figura nr.1) specifică detaliile de conduită sindromală pentru starea în cauză. Depistarea sindromală a uretritei este importantă pentru conduită. Dacă uretrita este depistată, cea mai probabilă etiologie este orho-epididimita secundară infecției cu *N.gonorrhoeae* sau uretrita non-gonococică, inclusiv cu *Ch.trachomatis*. Acest aspect este detaliat în ghidul pentru conduita uretritei și este însumat mai jos. Utilizarea testelor urinare expres (*dipstick*) cu nitriți ar aduce un beneficiu diagnostic, dat fiind specificitatea înaltă în detectarea infecțiilor tractului urinar (vezi mai sus).

Diagnosticul uretritelor – aspecte clinice

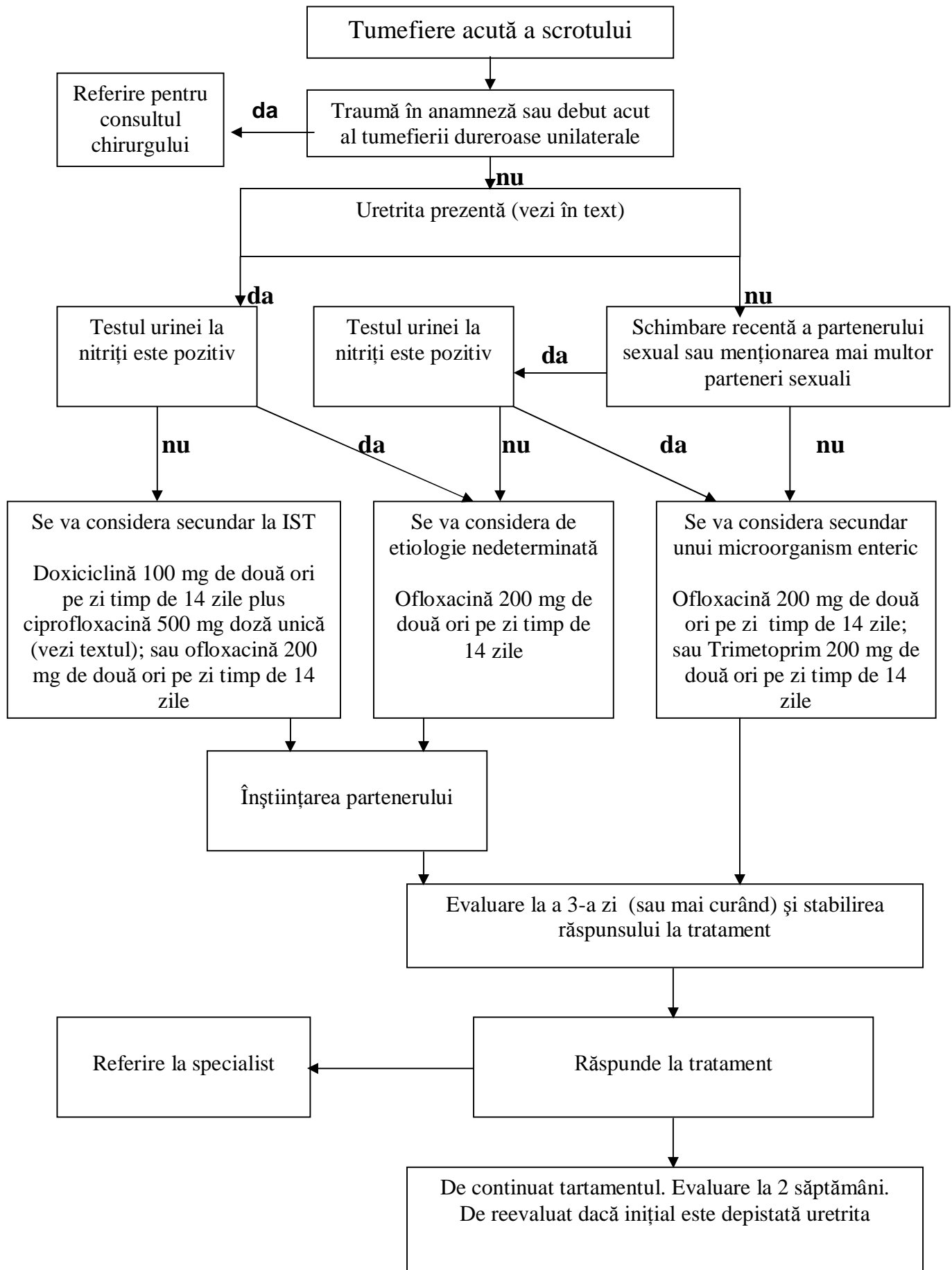
- Bărbații vor fi examinați pentru a depista secreții uretrale. În lipsa secrețiilor, uretra va fi masată ușor din partea ventrală a penisului spre meat. Această masare poate fi efectuată de către pacient
- Absența secrețiilor uretrale nu exclude uretrita
- În prezența infecției gonococice secrețiile sunt, de obicei, mai evidente și mai purulente decât cele din uretrita non-gonococică. Totuși, severitatea uretritei nu diferențiază în mod sigur între uretritele gonococice și cele non-gonococice.

Investigațiile

Microscopia este disponibilă:

- Vezi ghidul pentru conduita uretritei
- Frotiul Gram pentru diplococii Gram-negativi și excluderea gonoreei. Posedă o sensibilitate de >90%, atunci când este executat de un personal calificat.

Fig.1. Conduita sindromală a edemului scrotal acut (vezi textul)



Microscopia nu este disponibilă:

- Secreții mucopurulente sau purulente vizibile la examinare, sau
- Testul expres (*dipstick*) pozitiv la esteraza leucocitară în proba primei porții de urină
- Proba cu două pahare pozitivă: se va retracta complet prepuțul și se va propune pacientului să se urineze în două pahare curate, primele 10-20 ml în primul pahar, iar restul în al doilea. Dacă urina este neclară, se va adăuga acid acetic 5% suficient pentru a dizolva cristalele de fosfați responsabili de neclaritatea urinei. Când există infecția uretrei anterioare neclaritatea urinei din primul pahar va persista datorită celulelor purulente, fibrelor sau fulgilor, iar urina din al doilea pahar va fi clară. Dacă în ambele pahare urina este tulbure, se presupune că infecția implică și uretra posterioară, vezica urinară și rinichii. Aceasta este caracteristic pentru o infecție bacteriană a tractului urinar, de asemenea poate fi sugestiv pentru o uretrită severă, cel mai frecvent gonococică, sau se poate explica simplu: prin urinarea din neatenție a pacientului într-un singur pahar cu împărțirea ulterioară în ambele.

Atât testul expres pentru esteraza leucocitară, cât și proba cu două pahare au sensibilitate redusă vs. microscopia în depistarea uretritei și nu sunt recomandate pentru confirmarea uretritei non-gonococice, în caz dacă microscopia este disponibilă.

Conduita

Aceasta este relevantă în algoritmul din figura nr.1. Dacă microscopia a fost utilizată calificat pentru a diagnostica uretrita, atunci se admite omiterea ciprofloxacinei 500 mg din schema de tratament: “doxiciclina 100 mg de două ori pe zi timp de 14 zile plus ciprofloxacina 500 mg într-o singură priză”, după cum este specificat pentru tratamentul orho-epididimitei secundare unei ITS. Este mai probabil ca infecția gonococică rezistentă să prezinte o problemă în țările unde ghidurile de conduită sindromală a ITS sunt folosite pe larg. Alternativele utilizării ciprofloxacinei 500 mg sunt detaliate în alte surse.

În caz dacă nu se înregistrează ameliorarea, vizita repetată trebuie efectuată după 3 zile sau mai curând. Aceasta este o parte esențială a conduitei. Diagnosticul diferențial pentru pacienții care nu răspund la tratament este detaliat anterior. Totuși, infecția gonococică rezistentă ar putea fi mai răspândită, devenind cauza eșecului specificat anterior.

CONDUITA SINDROMALĂ

CONDUITA ARTRITEI REACTIVE DOBÂNDITE PE CALE SEXUALĂ

INTRODUCERE

Artrita reactivă (AR) reprezintă o inflamație sterilă a membranei sinoviale, tendoanelor și fasciei cauzată de o infecție la distanță, de obicei, gastrointestinală sau genitală. AR cauzată de o infecție cu transmitere sexuală (ITS) este cunoscută ca artrita reactivă cu transmitere sexuală (ARTS). Aceasta include sindromul Reiter dobândit pe cale sexuală, descris ca triada uretritei, artritei și conjunctivitei, cu sau fără leziuni cutanate sau a membranelor mucoase, așa ca *keratoderma blennorrhagica*, balanita / vulvita circinată, uveita, ulcerările orale, implicațiile cardiace sau neurologice.

Infecțiile tractului genital inferior în formă de uretrite sau cervicite pot fi asociate cu ARTS, trăsăturile obiective caracteristice ARTS fiind prezente în 0,8-4% cazuri. În ce privește infecțiile tractului genital superior, așa ca prostatitele și salpingitele, statutul acestora referitor la ARTS rămâne încă incomplet elucidat. Nu există o asociere directă între ARTS și infecția HIV, în pofida unor sugestii anterioare cum că o astfel de legătură ar exista.

Mecanismul exact care leagă agenții infecțioși cu ARTS nu este pe deplin înțeles, de aceea legăturile cu microorganismele specifice sunt în parte speculative.

- *Chlamydia trachomatis*, cea mai răspândită cauză identificabilă a ureritelor non-gonococice (UNG), este microorganismul cel mai strâns corelat cu ARTS, fiind identificat în 35-69% cazuri
- *Neisseria gonorrhoeae* a fost corelată cu până la 16% cazuri, acestea fiind distincte de artritele septice gonococice. Rolul exact al acestui microorganism în ce privește ARTS rămâne necunoscut
- *Ureaplasma urealyticum* a fost corelată în puține cazuri de ARTS
- Un rol cauzal al altor microorganisme patogene și saprofite ale tractului genital este posibil, dar pentru a le evalua încă nu sunt date suficiente.

Mecanismul patogeniei ARTS este neclar, totuși se pare ca el implică răspunsul imunologic față de microorganismele urogenitale.

ARTS pare să fie de 10 ori mai răspândită la bărbați față de femei, cu toate că diagnosticarea insuficientă la femei ar putea prezenta o problemă. Prezența genei HLA-B27 crește susceptibilitatea către ARTS până la 50 de ori.

ADN-ul și/sau antigenii de suprafață ai *Ch.trachomatis*, *Ur. urealyticum* și a altor micoplasme ar putea fi detectate în țesuturile articulare la indivizii cu ARTS. Este posibil că persistența intra-articulară a microorganismelor viabile să prezinte un factor important în cauzarea și perpetuarea artritei.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de ARTS implică trei componente majore, astfel cuprinzând dovezi ai infecției genito-urinare, trăsături clinice tipice pentru spondilo-artropatii și manifestări extragenitale, precum și investigații de laborator.

Clinica infecției genito-urinare

- Contact sexual cu un partener nou, de obicei, în decurs de 3 luni până la apariția artritei
- Anamneză recentă a secrețiilor uretrale și/sau disurie la aproximativ 80% bărbați cu ARTS, în același timp, mult mai puține femei sunt simptomatice
- Infecția genitală se poate manifesta clinic la bărbați sub formă de uretrite, secreții uretrale, disurie și/sau orho-epididimită, iar la femei – sub formă de cervicite muco-purulente cu sau fără sângerare cervicală și/sau dureri abdominale. Infecția poate decurge asimptomatic, în special la femei
- În rest, vezi ghidurile corespunzătoare de conduită a uretritelor, *Ch.trachomatis* și gonoreei.

Clinica spondilo-artropatiilor și manifestărilor extragenitale

- Istoricul personal sau familial de spondilo-artrită sau de inflamare a irisului
- Debutul primului episod de artrită are loc în 30 de zile de la raportul sexual (88% pacienți), urmând la un interval mediu de 14 zile debutul simptomelor tractului genital
- Durerea, cu sau fără tumefiere și rigiditate, și afectarea aproape invariabilă a 1-5 articulații ale membrelor inferioare, având o distribuție asimetrică, în special la genunchi și lafele picioarelor. Implicarea persistentă a articulațiilor mici poate lua un caracter eroziv. În absența psoriazisului, implicarea articulațiilor membrelor superioare este rară
- Entesopatia – dureri și rigiditate, cu sau fără tumefierea ariilor de atașare a tendoanelor și fasciilor, în special cazul atașării tendonului lui *Achilles* și a fasciei plantare la osul calcaneu, care deseori se soldează cu dificultăți ale mersului. Entesita și/sau fasciita se întâlnesc la circa 20% pacienți
- Tenosinovita – sensibilitate sporită, cu sau fără tumefierea supraiacentă tecilor tendoanelor, cu dureri la mișcare și crepitație; se întâlnește la 30% pacienți, iar dactilita clasică poate fi semnalată în 16% cazuri
- Durerile lombare și rigiditatea sunt răspândite în timpul episoadelor acute, când sacro-ileitele cu dureri la aplicarea presiunii directe în regiunea sacrală sunt înregistrate la aproximativ 10% pacienți; aceasta se va diferenția de boala discurilor lombosacrale sau de altă patologie
- Ochii iritați, cu sau fără eritem, fotofobia sau reducerea acuității vizuale. Conjunctivita are loc la 20-50% pacienți cu ARTS, dar irita este mai puțin obișnuită, întâlnindu-se în 2-11% cazuri. Examinarea în lampa cu fantă este necesară pentru a le diferenția. Rareori pot fi văzute ulcerări pe cornee, cheratite și hemoragii intra-oculare; a fost descrisă și neurita optică și uveita posterioară

- Sunt tipice leziunile de tip psoriazic: în plăci sau gutate pot fi în 12,5% cazuri; distrofia unghiilor – în 6-12%; pe penis sau labii (balanita sau vulvita circinată) – în 14-40%; pe limbă (limbă geografică) – la 16% pacienți; tip psoriazis pustulos al plantelor (*keratoderma blennorrhagica*) – în până la 33% cazuri. Cea din urmă poate rareori apărea și pe palme. Stomatitele și ulcerația cavității bucale se întâlnesc la aproximativ 10% pacienți
- Patologia renală, așa ca proteinuria, microhematuria și piuria aseptică, este întâlnită la circa 50% și este de obicei asimptomatică. Rareori are loc glomerulonefrita și nefropatia cu IgA
- Leziunile cardiace sunt aproape invariabil asimptomatice, cu toate că se înregistrează și tahicardia, mai rar pericarditele și boala valvei aortice. Perturbările electrocardiografice, inclusiv dereglările de conductibilitate, sunt înregistrate la 5-14% pacienți
- Manifestările rare includ tromboflebitele la extremitățile inferioare, nodulii subcutanați, implicarea sistemului nervos, inclusiv meningo-encefalita și paraliziiile nervilor
- Simptomele sistemice de fatigabilitate, pierdere în greutate și febră au loc la aproximativ 10% pacienți.

Laboratorul

Următoarele investigații sunt esențiale, deseori utile sau utile în anumite cazuri.

Investigații esențiale

- Examen complet pentru ITS, inclusiv *Ch.trachomatis* și *N.gonorrhoeae*
- Confirmarea microscopică a uretritelor la bărbați în froțiul uretral Gram colorat, demonstrând ≥ 5 leucocite polimorfoculare (LPMN) în câmpul microscopic cu putere ($\times 1000$) de amplificare înaltă, sau în froțiul preparat din prima porție de urină (matinală), colorație Gram, conținând ≥ 10 LPMN în câmpul microscopic ($\times 1000$) cu putere de amplificare înaltă
- Testele de depistare a fazei acute, cum ar fi viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), proteina C-reactivă sau viscozitatea plasmei
- Analiza sumară a sângelui cu formula leucocitară
- Analiza sumară a urinei.

Investigații deseori utile

- Probele funcționale ale ficatului și rinichilor
- HLA-B27
- Radiografia articulațiilor afectate și a articulațiilor sacro-iliace
- Electrocardiograma
- Examenul oftalmologic, inclusiv examinarea în lampa cu fantă.

Investigații uneori utile

- Testul anticorpilor la HIV
- Bacteriologia sângelui

- Bacteriologia scaunului (dacă este suspectată AR enterică)
- Serologia specifică pentru *Ch.trachomatis*
- Analiza lichidului sinovial cu formula celulară, examinarea după Gram, depistarea cristalelor și însămânțarea lor
- Biopsia sinovială
- Teste de excludere pentru alte maladii cu trăsături reumatice, de exemplu, factorul reumatic (artrita reumatoidă), urații în ser (gută), radiografia toracelui și nivelul enzimei de conversie a angiotenzinei în plasmă (sarcoidoză).

Pronosticul

- La majoritatea indivizilor cu ARTS boala este auto-limitată, având o durată medie a primului episod de 4-6 luni. Complicațiile ARTS sunt consecințe ale artritei agresive și sunt preponderente la indivizii cu HLA-B27
- Aproximativ 50% au episoade recurente la intervale variabile
- Trecerea în stare cronică cu simptome persistente pe o perioadă mai mult de 1 an are loc la aproximativ 17% pacienți
- Lezarea erozivă a articulațiilor afectează în special articulațiile mici ale piciorului, care rezultă la 12% pacienți în deformații ale labei piciorului, totuși deformațiile grave sunt rare
- Invalidizarea locomotorie persistentă se întâlnește în circa 15% cazuri, preponderent datorită leziunilor erozive cu deformații ale articulațiilor metatarso-falangiene, tarsale și a genunchiului, sau drept o consecință a sacro-ileitelor ori spondilitelor. Nu există o estimare exactă a prevalenței spondilitei anchilozante, totuși aceasta din urmă a fost descrisă în 23% cazuri cu decurgere gravă. Nu este clar dacă dezvoltarea spondilitei anchilozante este o complicație a AR sau o manifestare independentă a celor două stări într-o populație cu predispoziție genetică
- În cazul tratamentului neadecvat, sau în cazul evoluției recurente, uveita anterioară acută poate duce rapid la formarea cataractei și pierderea văzului, aceasta fiind semnalată într-un număr mic de cazuri.

CONDUITA

General

- Principiile conduitei sunt ghidate de anticiparea unei ameliorări spontane ale ARTS la majoritatea pacienților
- Examinarea la ITS este esențială, pacienților li se va recomanda să evite contactul sexual neprotejat, până când ei și partenerii lor vor termina tratamentul și controlul de vindecare pentru oricare infecție genitală identificată, sau în cazul când tratamentul epidemiologic este necesar
- Aici tratamentul este axat doar pe câteva elemente ale stării pacientului, motiv pentru care dermatovenerologii sunt rugați să facă legătura și/sau să facă referirea pacienților la alți specialiști relevanți, inclusiv reumatologi și oftalmologi, îndeosebi pentru în caz de implicare semnificativă a sistemelor

extragenitale, când se depășește competența specialistului în cauză. În special, se recomandă referirea la medicul oftalmolog a tuturor pacienților cu ARTS pentru a efectua examinarea în lampa cu fantă

- Pacienților li se va oferi o explicație detaliată despre starea lor, acordând o atenție deosebită implicațiilor de durată pentru sănătatea lor și a partenerilor. Informația relatată pacientului va fi, dacă este posibil, însoțită de un suport informațional în scris.

Conduita de bază

- Regim de pat
- Terapia cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

Infecția genitală

Terapia antimicrobiană pentru oricare infecție genitală identificată va fi similară cu cea în cazurile necomplicate (vezi ghidurile corespunzătoare de tratament al infecțiilor relevate). Este contraversat faptul că recurgerea la un curs scurt de tratament cu antibiotice a infecției genitale acute ar putea influența aspectele non-genitale ale ARTS, rămânând probabilitatea că artrita odată manifestată nu va fi influențată de acest tratament.

Artrita

Pentru un sumar al tratamentului vezi figura nr.1.

Terapia de prima linie

- Regimul de pat cu limitarea activității fizice, în special ridicarea greutăților în cazul, când sunt implicate articulațiile membrelor inferioare. Va fi considerată și fizioterapie pentru a preveni atrofia musculară
- Tratamentul cu utilizarea compreselor reci, care vor micșora durerile și edemul articular
- Antiinflamatoarele nesteroidiene sunt recunoscute drept agenți efectivi în artrita inflamatorie și formează baza conduitei terapeutice. Este important, ca ele să fie folosite în mod sistematic pentru a atinge efectul antiinflamator maxim. Nu există un singur medicament preferat
- Injecțiile intra-articulare cu corticosteroizi sunt special utile în afectarea articulațiilor solitare dificile. Pot fi, de asemenea, folosite pentru articulațiile sacroiliace inflamate. Este confirmată evidența utilizării lor în alte forme de artrită inflamatorie, dar referitor la ARTS studii randomizate și placebo-controlate nu-s.

Terapia de linie doi (artrită moderată / severă, eșecul tratamentului de primă linie)

În conformitate cu cele specificate anterior, plus:

- Corticosteroizii sistemici. Atunci când sunt utilizați se vor lua în vedere măsurile pentru profilaxia osteoporozei. Corticosteroizii sunt utili în cursuri scurte, de obicei începând cu doza orală de 10-25 mg pe zi, atunci când

simptomele cuprind mai multe articulații, deseori în prezența altor maladii constituționale. A fost stabilită reducerea inflamației în artrita reumatoidă, dar utilizarea lor în ARTS nu este confirmată prin studii randomizate și placebo-controlate

- Sulfasalazinele. Sunt indicate acolo unde simptomele persistă 3 sau mai multe luni, sau în prezența dovezilor de afectare erozivă a articulației. Efectul maxim este asupra manifestărilor articulațiilor periferice. Sulfasalazinele reduc durata sinovitei active, dar probabil nu influențează însănătoșirea. Dozele mari (3 g pe zi) sunt asociate cu o toxicitate semnificativă, în special gastrointestinală, care poate necesita întreruperea tratamentului, pe când 2 g pe zi pare a fi o doză efectivă în egală măsură, dar și tolerată mai bine
- Metotrexatul. Indicat atunci când simptomele de invalidizare persistă 3 sau mai multe luni, sau există dovezi de afectare erozivă a articulației. Dozele variază 7,5-15 mg *per os* într-o singură priză săptămânală. Se va administra acid folic *per os*, de obicei într-o singură doză săptămânală de 5 mg, administrată concomitent cu doza de metotrexat sau în ziua următoare. Metotrexatul este preferat de mulți medici din cauza ușurinței administrării săptămânale *per os* și a răspunsului favorabil înregistrat în bolile reumatice și artrita psoriazică. Referitor la utilizarea medicamentului dat în ARTS, publicațiile sunt cazuistice
- Azatioprina. Se indică când simptomele invalidizante persistă 3 sau mai multe luni, sau există dovezi de afectare erozivă a articulației. Se pot folosi doze de 1-4 mg/kg masă corporală pe zi
- Sărurile de aur și D-penicilamina. Aceste medicamente sunt folosite ocazional în poliartrita persistentă. Nu au fost publicate trialuri randomizate și placebo-controlate despre utilizarea lor în ARTS
- Antibioticele. Cursurile scurte de antibioterapie pentru tratamentul infecției urogenitale concomitente pot reduce riscul artritei recurente, care se dezvoltă la indivizii cu un istoric de AR, dar există puține dovezi că acestea pot preîntâmpina artrita. S-a recurs și la cursuri de lungă durată cu antibiotice. Totuși, multe studii cuprindeau un număr mic de indivizi cu ARTS, deseori medicamentul studiat era ciprofloxacina având o eficacitate joasă față de *Ch.trachomatis*, iar tratamentul de bază cu antibiotice se începea doar după instalarea simptomelor de artrită. Antibioticele ar putea poseda proprietăți anticlagenolitice. Au fost obținute rezultate contradictorii la pacienții cu ARTS, un studiu descriind o ameliorare nesemnificativă în comparație cu placebo după 3 luni de tratament cu ciprofloxacina, efectul minimalizându-se după 12 luni, pe când alții nu au remarcat nici o ameliorare. Într-un alt studiu limeciclina administrată pe parcursul a 3 luni a arătat o reducere a duratei artritei în ARTS cauzată de *Ch.trachomatis*, dar un astfel de efect nu s-a obținut la administrare timp de 2 săptămâni vs. 4 luni de terapie cu doxiciclină. Rolul terapiei antimicrobiene de durată, în particular în ARTS non-*chlamydia*, nu este încă stabilit
- Sinovectomia medicală cu utilizarea yttrium-90, acidului osmic, sau samarium-153. Toate au demonstrat un efect de scurtă durată în sinovita cronică

monoarticulară. Avantajele vs. terapia intra-articulară cu corticosteroizi nu au fost confirmate

- Tratamentul chirurgical. În calitate de excepție, este util tratamentul chirurgical incluzând sinovectomia și artroplastia.

Entesita

Pentru un sumar al tratamentului vezi figura nr.2.

- Regimul de pat
- Fizioterapia și tratamentul cu ultrasunet
- Încălțăminte specială ortopedică, “pernuțe” pentru călcâi sau pentru fasciita plantară
- Antiinflamatoarele nesteroidiene
- Injecțiile locale cu corticosteroizi
- Excepțional – radioterapia în cazul durerilor persistente și debilitante la călcâi
- Excepțional – tratamentul chirurgical.

Afectarea mucoaselor și pielii

Pentru un sumar al tratamentului vezi figura nr.3.

- Nici un tratament în cazul afecțiunilor ușoare
- Agenții keratolitici, topicele conținând acidul salicilic și dermatocorticoizi, în cazuri ușoare și moderate
- Calciprotriolul crema/unguent, în cazuri ușoare și moderate
- Metotrexatul, în cazul leziunilor grave
- Retinoizii, așa ca acitretina, în cazul leziunilor grave.

Afectarea ochilor

Va fi gestionată cu asistența medicului oftalmolog. Examinarea în lampa cu fantă este esențială pentru stabilirea diagnosticului de uveită, care în cazuri netratate ar putea duce la o pierdere ireversibilă a vederii. Terapia pentru uveită va consta în administrarea picăturilor pentru ochi cu corticosteroizi sau a corticosteroizilor *per os*, precum și a midriaticelor.

Durerile și fatigabilitatea post-inflamatorie

- Explicație și răbdare
- Doze mici de medicamente triciclice, așa ca amitriptilina 10-25 mg pe noapte, în cazul simptomelor severe.

Situații speciale

Sarcina și alăptarea

- La posibilitate, evitarea tuturor medicamentelor pe parcursul sarcinii și alăptării
- Antibiotice. Vezi ghidurile corespunzătoare pentru infecțiile relevate
- Antiinflamatoarele nesteroidiene ar putea fi o cauză potențială de fertilitate redusă ca urmare a perturbărilor în luteinizarea folicului ovarian.

Antiinflamatoarele nesteroidiene folosite în mod sistematic pe parcursul sarcinii pot duce la o închidere prematură a *ductus arteriosus* la făt, *oligohidramnios*, debut întârziat și durată crescută a travaliului. Recomandațiile cu privire la alăptare depind de preparatul antiinflamator nesteroidian utilizat

- Corticosteroizii sunt preparate cu risc scăzut, totuși tratamentul sistemic de durată sau repetat duce la o sporire a riscului de retardare în dezvoltare intrauterină, precum și a celui de suprimare suprarenală la făt / nou-născut. Efectele sistemice sunt puțin probabile la copiii hrăniți la sân și în cazurile când doza maternă este mai mică de 40 mg de prednisolon pe zi
- Sulfasalazinele se pare că posedă un risc teoretic mic, dar vor fi utilizate cu precauție în timpul sarcinii și alăptării. Pot induce oligospermia la bărbați
- Azatioprina nu va fi utilizată în timpul sarcinii, pe măsura posibilităților
- Metotrexatul și retinoizii posedă efecte teratogene și sunt contraindicate în timpul sarcinii și alăptării. Atât femeile, cât și bărbații vor evita concepția în timpul administrării tratamentului și pe parcursul a 6 luni după încheierea lui. Femeilor care folosesc retinoizi, așa ca acitretin, li se va recomanda folosirea contracepției adecvate pentru cel puțin o lună înainte de inițierea tratamentului, pe parcursul tratamentului și pentru cel puțin 2 ani după încheierea acestuia
- Administrarea sărurilor de aur va fi evitată în timpul sarcinii și alăptării. Femeile vor evita concepția în timpul și cel puțin 6 luni după încheierea tratamentului.

Prevenirea recurențelor

- Prevenirea reactivării ARTS poate fi promovată prin informarea pacientului despre potențialele “infecții de declanșare” pe viitor, fie pe cale urogenitală sau enterică. Astfel, se vor discuta aderarea la practici sexuale protejate și se va explica importanța unei igiene alimentare.

CONDUITA PARTENERILOR

- Înștiințarea, tratamentul și depistarea partenerilor va depinde de infecția genitală identificată (vezi ghidurile corespunzătoare).

SUPRAVEGHEREA (DISPENSARIZAREA)

- Va depinde de infecția genitală identificată (vezi ghidurile corespunzătoare)
- Manifestările extragenitale vor fi supravegheate împreună cu specialistul respectiv (vezi figurile nr.1-3)
- Parametrii evaluați vor include simptomele și semnele clinice, eficacitatea tratamentului, testele microbiologice și/sau de laborator.

Fig.1. Conduita artropatiilor în artrita reactivă cu transmitere sexuală (ARTS)

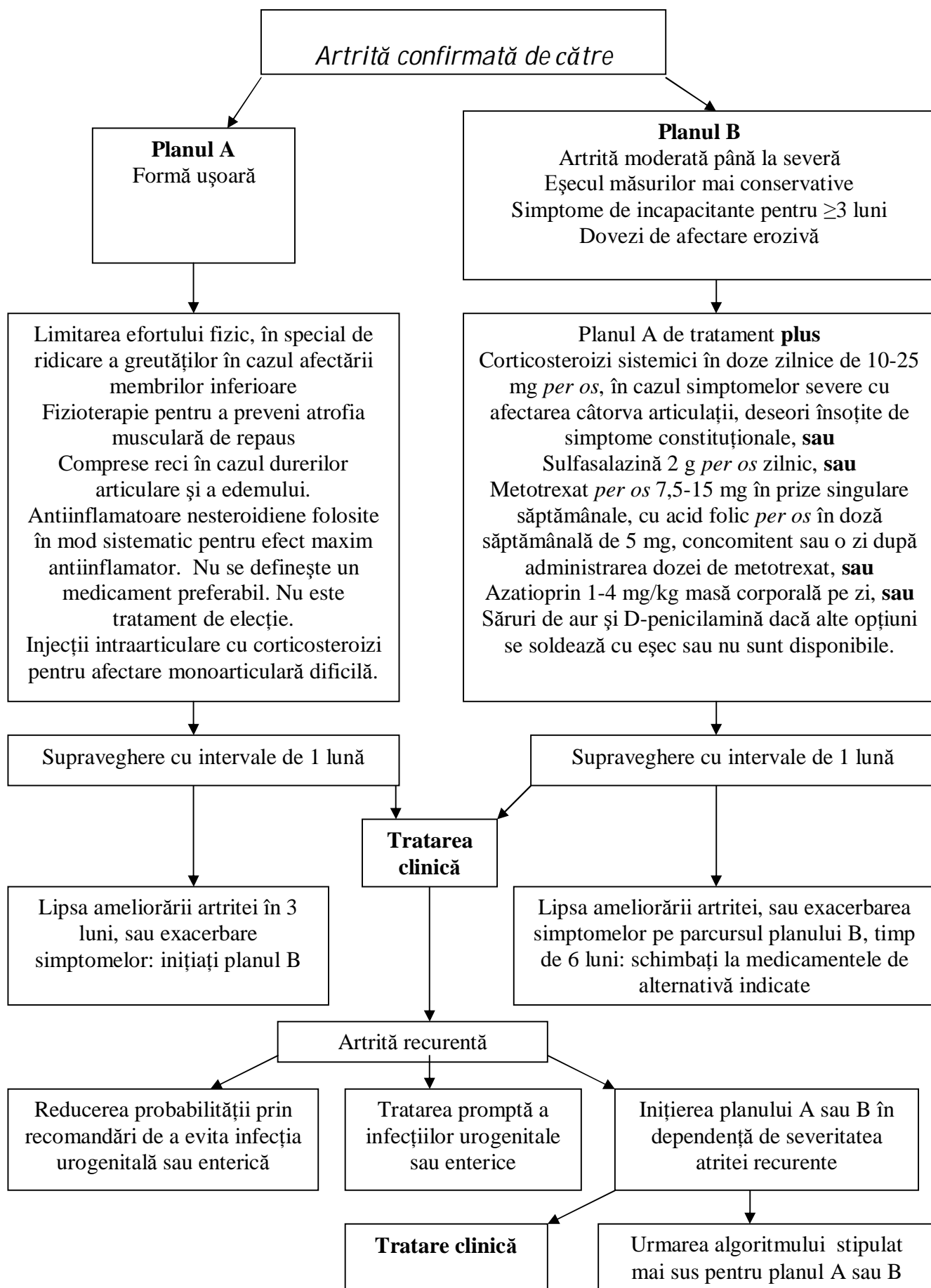


Fig.2. Conduita entesitei în artrita reactivă cu transmitere sexuală (ARTS)

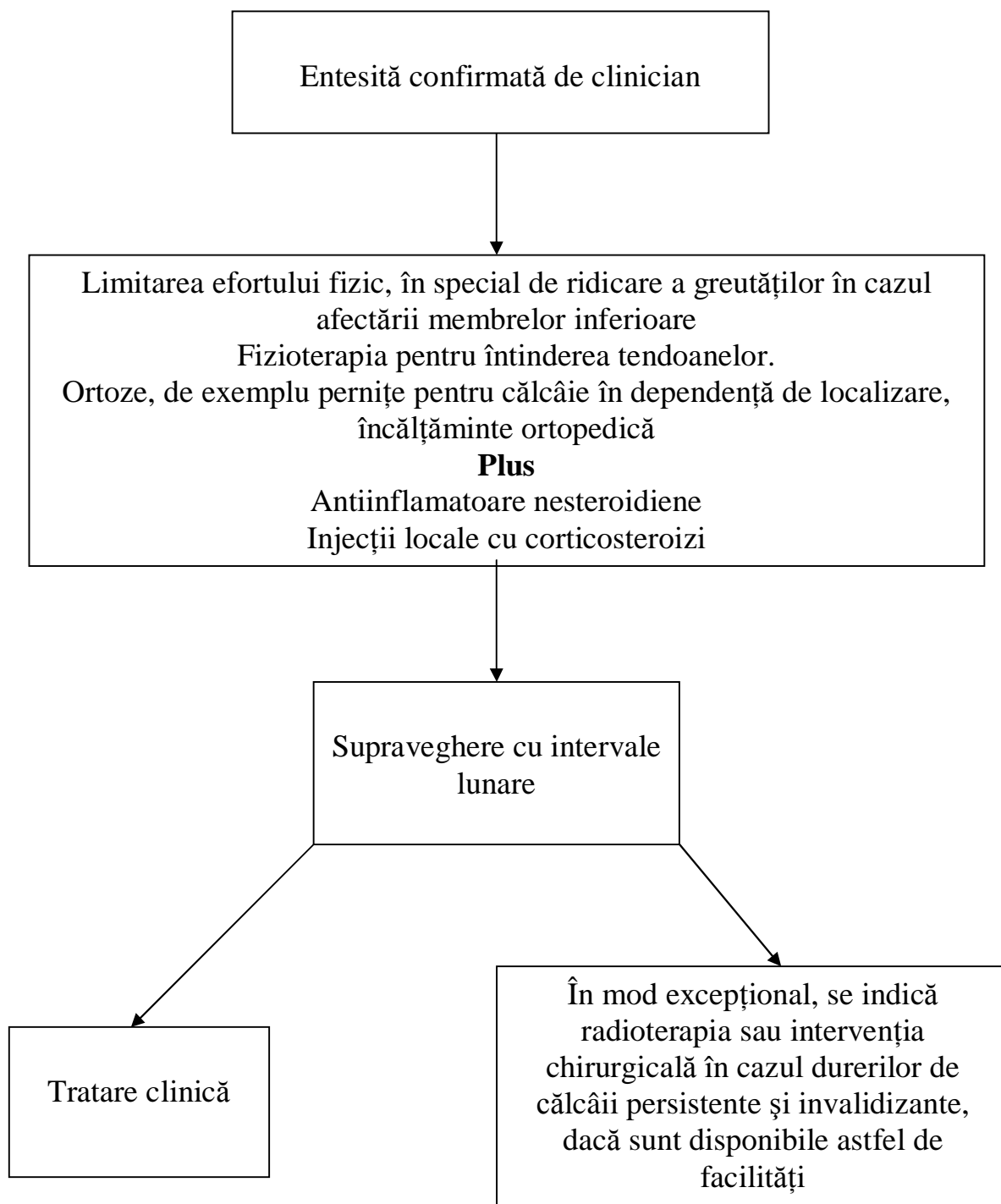


Fig.3. Conduita leziunilor cutaneo-mucoase în artrita reactivă cu transmitere sexuală (ARTS)

