

MICOPLASMI E CHLAMYDIA: RISCHI E TERAPIE PERINATALI

Paolo Scirpa e Marilisa Scarciglia

Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università Cattolica del Sacro Cuore sede di Roma, Policlinico A.Gemelli, Largo Gemelli 8, 00168 Roma. Email: pscirpa@rm.unicatt.it

La vagina in età fertile sviluppa un suo **ecosistema**, che la mette in condizioni di resistere alle contaminazioni provenienti dal retto e dall'uretra, strettamente vicini, e alle modificazioni e contaminazioni indotte dai rapporti sessuali. Esso è costituito dall'insieme di microrganismi che colonizzano la vagina e che si trovano in un equilibrio dinamico tra loro e con il tessuto sottostante, cioè con il sistema immunitario della sottomucosa. La normale flora microbica vaginale nella donna in età fertile è rappresentata principalmente (95%) da lattobacilli acidofili. Accanto ad essi sono presenti altre specie batteriche, aerobie e anaerobie, che costituiscono circa il 5% della flora microbica normale. In ogni vagina, anche clinicamente normale, sono identificabili almeno 5-10 microrganismi; gli anaerobi generalmente prevalgono. La prevalenza del lattobacillo nelle donne in età fertile varia nei diversi studi dal 88% al 50%, in gravidanza dal 97% al 66%. Gli streptococchi, soprattutto del tipo beta-emolitico (anaerobi e gram-positivi) di gruppo B e D, sono reperibili nel 36% delle donne in età fertile. Lo stafilococco epidermidis è repertato nel 66%. L'escherichia coli è il batterio gram-negativo aerobio più spesso presente (30%). I micoplasmi sono presenti dal 28% al 75% delle donne sessualmente attive, ed esiste una correlazione positiva con il numero dei partner. La Gardnerella è presente nella vagina del 35-50% delle donne sane. La candida è presente in vagina come colonizzazione asintomatica nel 15-25% delle donne sane in età fertile, si trova prevalentemente in forma gemmante e in numero esiguo.

La vagina umana è sede, quindi, di un complesso ecosistema in cui i diversi microrganismi sono in costante equilibrio dinamico tra di loro e con il tessuto sottostante, e cioè con il sistema protettivo immunitario, rappresentato da meccanismi di difesa propri: linfociti T locali, PMN, macrofagi, epitelociti vaginali, IgA secretorie.

La vaginosi batterica (VB) è la più frequente alterazione dell'ecosistema vaginale con scomparsa dei lattobacilli e prevalenza degli anaerobi. Nella VB in pratica si verifica una riduzione fino alla scomparsa dei lattobacilli acidofili e perossido produttori, e la sostituzione della normale flora vaginale con una flora in cui prevalgono Gardnerella, Micoplasmi e gli anaerobi, come Bacteroides, Mobiluncus, Prevotella, Peptostreptococchi. Essa è un'alterazione dell'ecosistema vaginale, con prevalenza di microrganismi, che già sono abitualmente presenti in vagina a basse concentrazioni come saprofiti. In gravidanza la VB interessa il 9-23% delle donne e numerosi studi negli ultimi anni hanno chiaramente confermato una importante correlazione tra VB e parto pretermine, corioamniotite, PROM, aborto tardivo. Il rischio è aumentato solo se la VB è presente nei primi 4 mesi di gravidanza, se insorge successivamente non aumenta il rischio di PROM e parto pretermine (1). Alla base dell'insorgenza di queste complicazioni starebbe la presenza di elevate concentrazioni di sialidasi di origine batterica, che, agendo sul muco cervicale, faciliterebbe la ascesa di microrganismi patogeni nelle vie genitali alte. Inoltre alcuni anaerobi rilasciano la fosfolipasi A2, con attivazione della sintesi delle prostaglandine e induzione del travaglio pretermine. Diversi studi, accomunati dall'obiettivo di verificare questa ipotesi, hanno dosato le concentrazioni di IgA nel secreto cervicale, la proteina C reattiva e le interleuchine pro-infiammatorie nel liquido amniotico raccolto all'amniocentesi ed al momento del parto, senza però ottenere dati certi.

Recentemente uno studio americano (2), su 2927 gravide sottoposte a screening alla 17° settimana per vaginosi batterica (diagnosticata sulla base dei criteri di Amsel) e ricerca di ureaplasma urealyticum (mediante coltura), ha evidenziato come la vaginosi, da sola, così come la sola presenza di Ureaplasma, non aumenti il rischio naturale di parto pretermine, di ritardo di crescita intrauterina e della nascita di neonati "small for gestational age". Al contrario, la vaginosi batterica, in presenza

di *Ureaplasma urealyticum*, sembra rallentare la crescita intrauterina del feto, incrementando la frequenza di SGA, ma non aumentare il rischio di parto pretermine.

In conseguenza della discordanza in letteratura non ci sono attualmente dati certi neanche sulla efficacia della terapia della VB nella prevenzione del parto pretermine. Una recente review (3) ha riportato che il trattamento antibiotico non riduce in modo significativo il rischio di parto pretermine e di PROM. Alcuni studi riferiscono il possibile beneficio della terapia topica, con metronidazolo in gel, utilizzata in epoca precoce di gestazione (4). Il trattamento tardivo invece nel terzo trimestre non sarebbe efficace.

La terapia della VB si basa principalmente sull'uso di metronidazolo per uso topico in gel o per os. In alternativa la clindamicina per uso topico od orale (5) si è dimostrata in grado di prolungare la gestazione e ritardare il parto pretermine, ma non di evitarlo totalmente. Il metronidazolo può essere assunto per via orale alla dose di 2 gr in una unica somministrazione, oppure 500 mg per 2 volte al dì per 7 giorni. Per uso topico in gel il metronidazolo viene somministrato alla dose di 5 g di gel allo 0.75% in vagina alla sera per 5 giorni. La clindamicina è presente in commercio in ovuli da 100 mg (uno alla sera per 3 sere), in crema al 2% (5g alla sera per 7 giorni), o in compresse orali da 300 mg (una per 2 volte al dì per 7 giorni). In gravidanza la vaginosi deve essere diagnosticata nel primo trimestre e trattata entro la 16^o settimana, anche se asintomatica. Il trattamento del partner non è consigliato.

Per questi motivi quindi le raccomandazioni in gravidanza prevedono, nelle pazienti ad alto rischio di parto pretermine, uno screening per la VB in occasione della prima visita prenatale prima della 16a settimana, con un esame microscopico del secreto vaginale.

I micoplasm sono batteri di piccole dimensioni (0.3-0.8 microm) comuni saprofiti delle mucose orali e genitali. Ne sono state identificate più di 40 specie diverse. Nelle vie genitali ne sono stati individuate 4 specie: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma fermentans* e *Mycoplasma genitalium*. Questi microrganismi colonizzano la vagina di donne sessualmente attive asintomatiche nel 28% - 75% dei casi ed esiste una correlazione positiva con il numero dei partner. È importante considerare la elevata diffusione di questo microorganismo in pazienti totalmente asintomatiche, che li fa ritenere comuni commensali delle basse vie genitali. La trasmissione avviene essenzialmente per contatto sessuale. Tuttavia la vagina della neonata viene contaminata nel passaggio attraverso il canale del parto. Per questo motivo nella bambina in prepubertà la prevalenza del micoplasma *hominis* in vagina è dell'8-9%. In età fertile è evidente invece l'importanza della trasmissione sessuale e la correlazione con il numero dei partner. Altri fattori che rendono più frequente la colonizzazione sono la giovane età, il basso livello socioeconomico e aver avuto un partner con uretrite non gonococcica.

Il *mycoplasma genitalium* causa uretriti negli uomini e cerviciti mucopurulente nelle donne, ma un suo ruolo nel parto pretermine non è stato ancora indagato approfonditamente.

Il *mycoplasma hominis* fa parte della flora batterica della vaginosi insieme alla Gardnerella e ad anaerobi, ed è stato isolato dal liquido amniotico nel 30% di 404 gravide affette da amniotite ed è stata dimostrata una sua relazione con il parto pretermine a meno di 33 settimane di gestazione. L'*ureaplasma urealyticum* è un agente eziologico di uretriti non gonococciche nell'uomo e nella donna, si ritiene sia responsabile del 15% dei casi. In passato è stato indagato come agente etiologico di infertilità, aborto spontaneo, parto prematuro, iposviluppo, mortalità e morbilità perinatale. La colonizzazione della vagina da parte dell'*Ureaplasma*, in assenza di vaginosi, non è stata associata a parto pretermine, mentre la sua presenza nel liquido amniotico si accompagna ad una intensa risposta immunitaria a livello fetale, amniotico e placentare con conseguente parto pretermine. Non è ben chiaro perché questo microrganismo invada la cavità amniotica solo in alcune pazienti, malgrado una intensa colonizzazione della vagina in una elevata percentuale di donne. Ultimamente le specie prima classificate come *Ureaplasma urealyticum* sono state separate in due nuove sottospecie: *U. parvum* and *U. urealyticum*. Uno studio prospettico effettuato sul secreto cervicale di 877 donne (6), analizzato mediante PCR, ha riportato che delle 21 gravidanze che hanno esitato in aborto spontaneo, morte intrauterina o parto antecedente la 34^o settimana, 16

albergavano *U. parvum*, una percentuale significativamente superiore rispetto al gruppo di controllo. Invece la prevalenza di *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum* e *C. trachomatis* non differiva tra i due gruppi. Questo studio, in contrasto con altri precedenti, farebbe ipotizzare che l'*U. parvum* e non l'*U. urealyticum*, possa essere un fattore di rischio per aborto tardivo e parto pretermine, indipendentemente da precedenti gravidanze pretermine e dalla terapia antibiotica. Anche le indagini effettuate mediante PCR sul secreto endotracheale di neonati affetti da displasia broncopolmonare, una conseguenza dell'immaturità polmonare, della ventilazione assistita e dello stress ossidativo, sono discordanti: si ritiene che l'Ureaplasma contribuisca ad aumentare il distress respiratorio inducendo una risposta infiammatoria a livello polmonare (7); secondo Katz et al (8) l'*U. parvum* sarebbe più comune dell' *U. urealyticum*, ma non ci sarebbero sostanziali differenze tra neonati affetti e non affetti da displasia broncopolmonare, al contrario secondo Abele-Horn et al (9, 10), il 56% dei neonati colonizzati da *U. urealyticum* svilupperebbe una displasia polmonare contro il 25% di quelli colonizzati da *U. parvum* ($P < 0.05$).

Si ritiene oggi che i micoplasmi non siano patogeni vaginali veri e propri, ma, presenti in vagina come saprofiti in una elevata percentuale di donne asintomatiche, aumentino solo in caso di vaginosi e possano determinare uretriti e infezioni delle vie urinarie. In considerazione della discordanza dei dati pubblicati in letteratura, non è possibile affermare con certezza quale sia la responsabilità di questi microrganismi nella sterilità e nelle complicanze della gravidanza come aborti tardivi, prom e parti pretermine.

Negli ultimi venti anni numerosi studi hanno correlato la infezione vaginale batterica in gravidanza con il rischio di prom e di parto pretermine. Vi sono numerose evidenze scientifiche ormai che dimostrano che la vaginosi batterica in gravidanza aumenta il rischio di parto pretermine. Non sembra invece chiaro il ruolo della presenza di micoplasmi in vagina, indipendentemente da una condizione di vaginosi, nella genesi di complicazioni della gravidanza.

La chlamydia trachomatis è un batterio a sviluppo intracellulare obbligato. È la infezione a trasmissione sessuale a maggiore prevalenza nei paesi industrializzati dopo quella da HPV. La prevalenza nelle donne italiane in età fertile è del 3-5%. La trasmissione si verifica pressoché esclusivamente per via sessuale o perinatale. Non determina vaginite perché l'ambiente vaginale non è adatto al suo sviluppo. Infetta primariamente l'epitelio cilindrico endocervicale e l'epitelio colonnare e transizionale dell'uretra, determinando endocervicite e uretrite. L'infezione non trattata può propagarsi alla parte più alta del tratto genitale, determinando PID nel 30-40% dei casi, con possibile conseguente sterilità tubarica e gravidanza ectopica. I fattori di rischio di questa infezione sono simili a quelli di altre malattie a trasmissione sessuale (età <25aa, partner multipli, anamnesi positiva per altre MST, non utilizzo del preservativo). Per la prevenzione sarebbe consigliabile uno screening nelle giovani donne con fattori di rischio.

In gravidanza l'infezione non curata sembra associarsi secondo alcuni studi ad un rischio più elevato di aborto tardivo, rottura prematura delle membrane e parto pretermine, ritardo della crescita intrauterina. Secondo altri studi, invece, l'infezione da chlamydia non rappresenterebbe un fattore di rischio indipendente per parto prematuro ed il trattamento dell'infezione in gravidanza con un antibiotico adeguato non ridurrebbe in maniera significativa il rischio di parto pretermine (11). Purtroppo durante il passaggio attraverso il canale del parto, può verificarsi la trasmissione della infezione al neonato con conseguenti congiuntiviti (25-50%) e polmoniti (10-20%). Alcuni consigliano lo screening in gravidanza nel I trimestre nelle donne a rischio di infezione. Nelle pazienti risultate positive allo screening per chlamydia a livello endocervicale e sottoposte a trattamento antibiotico è consigliabile il controllo nei mesi successivi per l'elevato rischio di reinfezione o recidiva (12, 13).

In gravidanza il trattamento può essere eseguito con eritromicina (500 mg x 4 x os per 7 gg) o amoxicillina (500 mg x 3 per os per 7 gg).

Bibliografia

1. Guerra B, Ghi T, Quarta S, Morselli-Labate AM, Lazzarotto T, Pilu G, Rizzo N. Pregnancy outcome after early detection of bacterial vaginosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Feb. 2, 2006.
2. Vogel I, Thorsen P, Hogan VK, Schieve LA, Jacobsson B, Ferre CD., The joint effect of vaginal *Ureaplasma urealyticum* and bacterial vaginosis on adverse pregnancy outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 85(7):778-85, 2006.
3. McDonald H., Brocklehurst P, Parson J., Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev:* 25 (1), CD000262, 2005.
4. Yudin MH, Landers DV, Meyn L., Hillier SL: Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazole for bacterial vaginosis during pregnancy:a randomized trial. *Obstet Gynecol:* 102, 527-534, 2003
5. Larsson PG, Fahraeus L, Carlsson B, Jakobsson T, Forsum U; Premature study group of the Southeast Health Care Region of Sweden. Late miscarriage and preterm birth after treatment with clindamycin: a randomised consent design study according to Zelen. *BJOG* 113(6):629-37, 2006.
6. Kataoka S, Yamada T, Chou K, et al. Association between preterm birth and vaginal colonization by mycoplasmas in early pregnancy. *J Clin Microbiol* 44(1):51-5, 2006.
7. Schelonka RL, Katz B, Waites KB, Benjamin DK Jr., Critical appraisal of the role of *Ureaplasma* in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques. *Pediatr. Infect Dis J.* 24(12):1033-9, 2005.
8. Katz B, Patel P, Duffy L, Schelonka RL, Dimmitt RA, Waites KB. Characterization of ureaplasmas isolated from preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *J Clin Microbiol* 43(9):4852-4 , 2005.
9. Abele-Horn M, Scholz M, Wolff C, Kolben M. High-density vaginal *Ureaplasma urealyticum* colonization as a risk factor for chorioamnionitis and preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 79(11):973-8, 2000..
10. Abele-Horn M, Genzel-Boroviczeny O, Uhlig T, Zimmermann A, Peters J, Scholz M. *Ureaplasma urealyticum* colonization and bronchopulmonary dysplasia: a comparative prospective multicentre study. *Eur J Pediatr.* 157(12):1004-11, 1998
11. Andrews WW, Klebanoff MA, Thom EA et al. Midpregnancy genitourinary tract infection with *Chlamydia trachomatis*: association with subsequent preterm delivery in women with bacterial vaginosis and *Trichomonas vaginalis*. *Am J Obstet Gynecol.* 194(2):493-500, 2006.
12. Shankar M, Dutta R, Gkaras A, Tan B, Kadir RA, Economides D. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* and bacterial vaginosis in women presenting to the early pregnancy unit. *J Obstet Gynaecol.* 26(1):15-9, 2006.
13. Miller JM, Maupin RT, Nsuami M. Initial and repeat testing for chlamydia during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 18(4):231-5, 2005.