

PREVALENZA E GRAVITÀ

L'infezione da *Chlamydia trachomatis* ha una prevalenza assai variabile (dal 2% al 10%) nelle donne in età fertile che vivono nei Paesi industrializzati. I tassi più elevati (fino al 37%) si riscontrerebbero in sottogruppi di popolazione costituiti da donne molto giovani (età inferiore ai 20 anni), in quelle non coniugate e in quelle che iniziano tardivamente i controlli ostetrici. Questi dati sono per lo più ricavati dalla letteratura anglosassone, ed è probabile che non siano del tutto riproducibili nella realtà italiana dove la condizione di madri giovani e non coniugate non sempre è sinonimo di disagio, come avviene ad esempio nella situazione statunitense.

Molto dubbio è se l'infezione contratta nel primo trimestre possa determinare un maggior rischio di parto pretermine (attraverso la prematura rottura delle membrane), di basso peso alla nascita e di natimortalità.

Nella condizione di massima prevalenza (10%) si ha che 100 donne su 1000 risulteranno infette; se queste partoriranno per via vaginale, si può ipotizzare che saranno contagiati circa 66 nati (2/3 dei nati), e di questi 10-17 (il 15%-25%) svilupperà una congiuntivite e 2-10 (il 3%-16%) un quadro di polmonite.

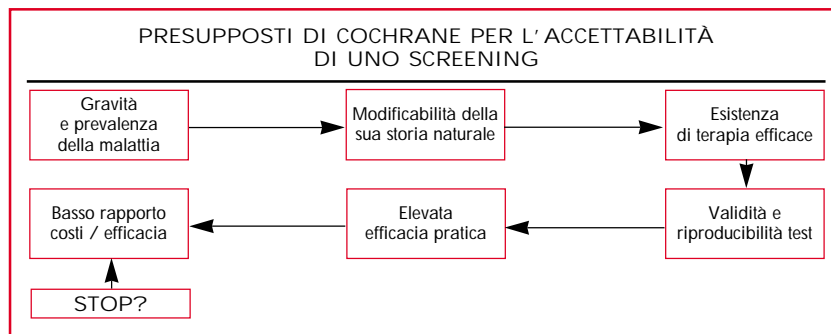
In sostanza il problema riguarda da 10 a 20 nati su mille: una dimensione contenuta ma non irrisoria.

MODIFICABILITÀ DELLA STORIA NATURALE ED ESISTENZA DI TERAPIA EFFICACE

La *Chlamydia trachomatis* è il germe (Gram-negativo) più frequentemente indicato come responsabile della malattia infiammatoria pelvica (endometrite e salpingite) e della infertilità tubarica. Spesso l'infezione può essere asintomatica e latente per mesi o anni, il che significa che il suo determinarsi nel corso della gravidanza non sempre è diagnosticabile attraverso la clinica.

L'infezione neonatale è per lo più acquisita nel passaggio nel canale del parto, anche se sono segnalati casi di infezione in soggetti nati da parto cesareo. In questi casi l'assenza di IgM nel cordone ombelicale farebbe ipotizzare una trasmissione per via ascendente dell'infezione, più frequente nel caso di rottura prematura delle membrane.

Durante il passaggio nel canale del par-



L'infezione prenatale da *Chlamydia trachomatis*

DANTE BARONCIANI

Unità Operativa di Patologia Neonatale, Ospedale di Lecco

to la clamidia infetta le cellule degli epitelii colonnari delle mucose del feto, prevalentemente a livello congiuntivale e nasofaringeo, e ne diventa parassita endocellulare obbligato. Una pregressa infezione materna comportante la presenza di anticorpi materni nel sangue del neonato non sembra avere un ruolo protettivo.

La manifestazione più precoce dell'infezione, entro le prime due settimane di vita, è rappresentata dalla congiuntivite muco-purulenta, che solitamente ha carattere benigno e si risolve anche in assenza di trattamento specifico. La profilassi oculare è attuata spesso con antibiotici diversi dalla eritromicina (o tetraciclina), non risultando attiva sulla clamidia e, d'altra parte, la colonizzazione a livello nasofaringeo (19%-83% dei neonati con congiuntivite) rende comunque inefficace la terapia topica (oftalmica) rispetto alla prevenzione della complicanza polmonare.

La polmonite da clamidia, preceduta da congiuntivite solo nel 5-11% dei casi, esordisce tra le 2-8 settimane di vita e sembra che, a causa di un'esagerata risposta immunocellulare mediata, possa determinare anomalie della funzione respiratoria che si protraggono nella seconda infanzia.

Il trattamento con eritromicina o con

amoxicillina nel corso della gravidanza ridurrebbe l'incidenza di infezioni neonatali dal 50% al 7%, mentre più incerta risulta l'efficacia rispetto alla prevenzione della rottura prematura delle membrane. Sebbene non sia sicuramente documentata un'efficacia della terapia nel ridurre il tasso di prematurità, vi sono elementi sufficienti per ritenere che la terapia instaurata in gravidanza possa modificare in senso positivo la storia naturale dell'infezione, riducendo l'incidenza della patologia nel neonato.

Le alternative farmacologiche non sono molte, in quanto l'utilizzo di azitromicina e ofloxacina, sperimentate in alcuni studi, è sconsigliato in gravidanza, e gli effetti collaterali della clindamicina non paiono essere inferiori a quelli dell'eritromicina. È segnalata una scarsa compliance nel trattamento con eritromicina, in quanto una percentuale significativa di donne (3%-12%) interrompe il trattamento per effetti collaterali (disturbi gastrointestinali).

IL PROBLEMA: TEST E STRATEGIE DELLO SCREENING

La coltura diretta della clamidia è sicuramente il test con maggiore sensibilità (80%-90%) e specificità (100%), ma non rappresenta un valido test di screening per gli alti costi e per le difficoltà tecni-

che relative alla conservazione e al trasporto del campione.

A fronte di tali difficoltà si sono sviluppate metodiche indirette quali:

□ Microtrack DFA, che utilizza tecniche a immunofluorescenza diretta per la determinazione degli antigeni (sia MOMP sia LPS). Si esegue un tampone cervicale e il materiale ottenuto viene strisciato su un vetrino che deve essere processato entro 7 giorni con anticorpi monoclonali fluorescenti, e poi analizzato con microscopia a fluorescenza.

□ Chlamydiazyme EIA, che utilizza un metodo immunoenzimatico (ELISA) per la determinazione dell'antigene LPS con anticorpi mono e policlonali. Uno svantaggio di questo metodo è la possibilità di reazioni crociate con anticorpi di altri microrganismi (oltre che per altri sierotipi di clamidia), il che comporta la possibilità di falsi positivi. È necessaria la verifica del risultato positivo ripetendo il test con anticorpi monoclonali specifici.

La sensibilità delle due metodiche, testata su popolazioni con elevata prevalenza dell'infezione, è dell'ordine del 70%, mentre, per quanto concerne la specificità, questa è attorno a valori del 97%-99%. È opportuno ricordare che anche in presenza di un'elevata specificità del test, se lo stesso è effettuato su popolazioni con bassa frequenza di infezione, il valore predittivo positivo risulterà basso. In uno studio condotto su una popolazione con alta prevalenza di infezione da clamidia (6.7%), utilizzando il test Chlamydiazyme, il valore predittivo positivo era comunque inferiore al 60%, il che significa che circa una donna su due risulta falsamente positiva.

Il recente sviluppo di metodiche di amplificazione dell'acido nucleico per esaminare campioni di urine dovrebbe comportare la possibilità di utilizzo di un test meno invasivo e con migliori valori di sensibilità e specificità.

L'analisi delle diverse strategie di screening utilizza, in questo caso, quanto dimostrato dagli studi relativi allo screening e al trattamento della malattia infiammatoria pelvica.

Per quanto riguarda lo screening universale, cioè rivolto a tutte le donne, una recente analisi di costo-efficacia dello screening per il trattamento della malattia infiammatoria pelvica evidenzia che:

□ se la prevalenza dell'infezione è uguale o superiore al 6%, la miglior strategia (in termini di costo-efficacia) è

costituita dallo screening con tecniche di amplificazione del DNA e dal trattamento con una singola dose di azitromicina;

□ se la prevalenza è inferiore al 6%, la scelta tra metodiche di amplificazione del DNA e metodi immunoenzimatici è più problematica, e dipende da quanto il medico ritenga importante prevenire la malattia causata da un'infezione non trattata.

D'altra parte diverse ricerche, condotte sempre nell'ambito degli studi sulla malattia infiammatoria pelvica, hanno evidenziato un'efficacia dello screening selettivo nel ridurre di circa il 50% il tasso di prevalenza dell'infezione e, conseguentemente, le complicanze associate. I criteri di uno screening selettivo rivolto alle donne ad alto rischio potrebbero essere i seguenti:

□ donne con cervicite muco-purulenta;

□ donne sessualmente attive con età inferiore ai 20 anni;

□ donne di 20-24 anni che hanno avuto più di un partner sessuale negli ultimi tre mesi o non utilizzano contraccettivi di barriera, o donne di età maggiore che rispondano a entrambi i criteri.

È chiaro che il terzo criterio (per quanto riguarda la promiscuità sessuale) si riscontra solo eccezionalmente in gravidanza e, come è stato detto precedentemente, spesso l'infezione può decorrere in modo subclinico. L'utilizzo di contraccettivi di barriera è d'altra parte inusuale in gravidanza, in quanto lo stesso è più legato, nella pratica comune, alla funzione contraccettiva piuttosto che alla prevenzione di malattie sessualmente trasmissibili.

Lo screening in gravidanza, che dovrebbe essere effettuato nel terzo trimestre in modo da garantire il trattamento della madre prima del parto, può seguire uno schema proposto con successo in una popolazione con bassa prevalenza (1.9%) che, selezionando le donne primipare, o di età inferiore ai 25 anni, o con un nuovo partner sessuale nell'ultimo anno, consente di evidenziare l'80% delle infezioni sottoponendo allo screening il 40% della popolazione.

CONCLUSIONI

Lo screening per l'infezione materna da clamidia, potenzialmente protettivo contro una patologia neonatale di moderata severità (e curabile), non risponde a

criteri forti per praticarlo. Lo stop principale si pone sul rapporto costi/efficacia; questo potrebbe essere migliorato (ma occorrerebbero più studi-pilota), selezionando la popolazione al rischio. Anche in quel caso, la relativa rarità (10-20 casi su 1000 nati) e la curabilità (macrolidi) dell'infezione neonatale rendono discutibile l'indicazione allo screening. Si tratta dunque di materia da considerare ancora suscettibile di studio.

Bibliografia essenziale

Alary M, Joly JR, Moutquin JM, Labreque M: Strategy for screening pregnant women for chlamydial infection in a low-prevalence area. *Obstet Gynecol* 82, 399-404, 1993.

Alary M, Joly JR, Moutquin JM, Mondor M, Boucher M, Fortier A, Pinault JJ, Paris J, Carrier S, Chamberland H, Bernatchez H, Paradis JF: Randomized comparison of amoxicillin and erythromycin in treatment of genital chlamydial infection in pregnancy. *Lancet* 344, 1461-5, 1994.

Centers for Diseases Control: Recommendations for the prevention and management of *Chlamydia trachomatis* infections. *MMWR* 42/RR, 12, 1-39, 1993.

Genc M, Mardh PA: A cost-effectiveness analysis of screening and treatment for *Chlamydia trachomatis* infection in asymptomatic women. *Ann Intern Med* 124, 1-7, 1996.

Gilbert GL: Chlamydial and mycoplasmal infections. *Semin Neonatol* 1, 119-25, 1996.

Hillis SD, Wasserheit JN: Screening for *Chlamydia* - A key to the prevention of pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med* 334, 1399-401, 1996.

Koskinen M, Ammala P, Narvanen A, Saikku P, Soderlund M, Koskela P, Laurila P, Vaheri A: Stillbirths and maternal antibodies to *Chlamydia trachomatis*. A new EIA test for serology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 75, 657-61, 1996.

Schachter J, Sweet RL, Grossman M, Landers D, Robbie M, Bishop E: Experience with the routine use of erythromycin for chlamydial infections in pregnancy. *N Engl J Med* 314, 276-9, 1996.

Scholes D, Stergachis A, Heidrich FE, Andriola H, Holmes KK, Stamm WE: Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. *N Engl J Med* 334, 1362-6, 1996.

Weiss SG, Newcomb RW, Beem MO: Pulmonary assessment of children after chlamydial pneumonia of infancy. *J Pediatr* 108, 659-64, 1986.

