

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN
MEDICINA E CHIRURGIA



Anno accademico 2023/2024

Tesi di Laurea

**Studio retrospettivo osservazionale
epidemiologico sull'infezione da MPXV:
l'Italia a confronto con gli stati
dell'Europa Occidentale**

Candidata:

Wanda Confortola

Relatore:

Chiar.mo Prof.

Emanuele Claudio Cozzani

Correlatore:

Dott. Giorgio Alberto Oddenino

Indice

Introduzione	6
1 Analisi delle principali IST	9
1.1 Infezioni da <i>Chlamydia trachomatis</i>	9
1.1.1 Epidemiologia	9
1.1.2 Trasmissione	9
1.1.3 Sintomatologia	10
1.1.4 Diagnosi	11
1.1.5 Terapia	11
1.2 Gonorrea	12
1.2.1 Epidemiologia	12
1.2.2 Trasmissione	12
1.2.3 Sintomatologia	12
1.2.4 Diagnosi	13
1.2.5 Terapia	14
1.3 Infezioni batteriche non gonococciche e non clamidiali	14
1.3.1 <i>Gardnerella vaginalis</i>	14
1.3.2 <i>Mycoplasmataceae</i>	15
1.4 Sifilide	17
1.4.1 Epidemiologia	17
1.4.2 Trasmissione	18

1.4.3	Sintomatologia	18
1.4.4	Diagnosi	21
1.4.5	Terapia	21
1.5	HIV	22
1.5.1	Epidemiologia	23
1.5.2	Trasmissione	23
1.5.3	Sintomatologia	25
1.5.4	Diagnosi	26
1.5.5	Terapia	27
1.6	Herpes genitale	28
1.6.1	Trasmissione	28
1.6.2	Sintomatologia	28
1.6.3	Diagnosi	29
1.6.4	Terapia	29
1.7	HPV	30
1.7.1	Epidemiologia	30
1.7.2	Trasmissione	30
1.7.3	Sintomatologia	31
1.7.4	Diagnosi	31
1.7.5	Terapia e profilassi	32
1.8	Epatiti virali	33
1.8.1	HAV	33
1.8.2	HBV	33
1.8.3	HCV	34
1.9	Mollusco contagioso	35
1.10	Vaiolo delle scimmie	37
1.10.1	Epidemiologia	38
1.10.2	Trasmissione	39

1.10.3	Sintomatologia	40
1.10.4	Diagnosi	41
1.10.5	Terapia	42
1.11	Tricomoniasi genitale	44
2	Obiettivo dello studio	45
3	Materiali e metodi	47
4	Risultati	49
4.1	Legenda pubblicazioni studi italiani	49
4.2	Studi italiani	51
4.2.1	Dati demografici	51
4.2.2	Orientamento sessuale e abitudini	52
4.2.3	HIV	53
4.2.4	IST concomitanti	54
4.2.5	Precedenti IST	56
4.2.6	Contatti con persone affette da MPXV	58
4.2.7	Sintomi sistemici in persone affette da MPXV	58
4.2.8	Lesioni cutanee in persone affette da MPXV	60
4.2.9	Viaggi all'estero	63
4.2.10	Smallpox vaccine	63
4.2.11	Outcome	64
4.3	Legenda pubblicazioni studi Europa Occidentale	65
4.4	Studi Europa Occidentale	66
4.4.1	Dati demografici	66
4.4.2	Orientamento sessuale e abitudini	67
4.4.3	HIV	67
4.4.4	IST concomitanti	68
4.4.5	Precedenti IST	69

4.4.6	Contatti con persone affette da MPXV	69
4.4.7	Sintomi sistemici in persone affette da MPXV	70
4.4.8	Lesioni cutanee in persone affette da MPXV	71
4.4.9	Viaggi all'estero	72
4.4.10	Smallpox vaccine	73
4.4.11	Outcome	73
4.5	Dati a confronto	74
4.5.1	Dati demografici	74
4.5.2	Orientamento sessuale e abitudini	74
4.5.3	HIV	75
4.5.4	IST concomitanti	76
4.5.5	Precedenti IST	77
4.5.6	Contatti con persone affette da MPXV	77
4.5.7	Sintomi sistemici in persone affette da MPXV	78
4.5.8	Lesioni cutanee in persone affette da MPXV	79
4.5.9	Viaggi all'estero	81
4.5.10	Smallpox vaccine	81
4.5.11	Outcome	81
5	Discussione	82
5.1	Dati demografici	82
5.2	Orientamento sessuale e abitudini	83
5.3	HIV	83
5.4	IST concomitanti	84
5.5	Precedenti IST	85
5.6	Contatti con persone affette da MPXV	86
5.7	Sintomi sistemici in persone affette da MPXV	87
5.8	Lesioni cutanee in persone affette da MPXV	88
5.9	Viaggi all'estero	89

5.10 Smallpox vaccine	90
5.11 Outcome	92
6 Conclusioni	94
6.1 Conclusioni	94
6.2 Limiti dello studio	98
6.3 Obiettivi futuri	99
Bibliografia e Sitografia	111

Introduzione

Le Infezioni sessualmente trasmesse (IST) costituiscono un ampio gruppo di malattie infettive molto diffuso in tutto il mondo che può essere causa di sintomi acuti, infezioni croniche e gravi complicanze a lungo termine per milioni di persone ogni anno. Il termine IST é omologo a quello anglosassone di Sexually-Transmitted Infections (STI) utilizzato correntemente nella letteratura specialistica internazionale. Ogni giorno nel mondo vengono contratte piú di 1 milione di IST, la maggior parte delle quali sono asintomatiche. Come riporta l’OMS, oggi sono noti piú di 30 diversi patogeni, tra batteri, virus, protozoi e parassiti, responsabili di IST. [1] [2]

Principali IST causate da batteri:

- Infezione da clamidia (*Chlamydia trachomatis*)
- Gonorrea (*Neisseria gonorrhoeae*)
- Sifilide (*Treponema pallidum*)
- Infezioni batteriche non gonococciche e non clamidiali (*Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Streptococco di gruppo B*)

Principali IST causate da virus:

- Infezione da HIV (*Virus dell’immunodeficienza umana - Human immunodeficiency virus*)

- Herpes genitale (*Herpes simplex virus di tipo 2 e di tipo 1*)
- Condilomi ano-genitali (*Papillomavirus umano - HPV*)
- Epatite B (*virus dell'epatite B - HBV*) e Epatite C (*virus dell'epatite C - HCV*)
- Mollusco contagioso (*Poxvirus*)
- Infezione da MPXV (*Monkeypox virus*)

Principali IST causate da protozoi:

- Infezione da trichomonas (*Trichomonas vaginalis*)

Modalità di trasmissione

Gli agenti responsabili delle IST si trasmettono attraverso qualunque tipo di rapporto sessuale che sia vaginale, anale o orale tramite i liquidi organici infetti quindi sperma, secrezioni vaginali e saliva o attraverso il contatto diretto della pelle a livello della zona genitale, delle mucose genitali, anali e della bocca. Alcune IST, come HIV, HBV, HCV e sifilide, si possono trasmettere anche attraverso il sangue per esempio attraverso il contatto con ferite aperte e sanguinanti, scambio di siringhe, tatuaggi e piercing in condizioni non controllate. Per alcune IST é possibile anche la trasmissione verticale dalla madre con un'infezione attiva al feto durante la gravidanza, durante il parto e a volte durante l' allattamento. [3]

Prevenzione

In ambito sanitario l'obiettivo é aumentare le conoscenze e la consapevolezza nella popolazione al fine di identificare eventuali comportamenti a rischio e se possibile modificarli. Per favorire la diagnosi precoce e il trattamento é importante sottoporsi a test rapidi che identifichino la presenza o meno di IST. I metodi

di barriera, come il preservativo, rappresentano uno dei metodi piú efficaci per proteggersi dalle IST, se impiegati fin dall'inizio dell'atto sessuale e in tutte le tipologie di rapporto. Anche se altamente efficaci, questi però non offrono protezione per le IST che causano ulcere extra-genitali come sifilide o herpes genitale. [3]

Altre misure di prevenzione includono adeguate condizioni igieniche, la circoncisione, la vaccinazione per alcune patologie (HPV e HBV) e la profilassi pre e post-espositiva, quest'ultima efficace soprattutto nella prevenzione dell'HIV e utilizzata anche in caso di violenze sessuali. La principale prevenzione risulta comunque una adeguata conoscenza e consapevolezza riguardo a modalità di trasmissione, rischio di contrazione, riconoscimento e evitamento di atteggiamenti a rischio. [4]

Capitolo 1

Analisi delle principali IST

1.1 Infezioni da *Chlamydia trachomatis*

Nei paesi industrializzati la *Chlamydia trachomatis* é l'agente che piú frequentemente causa IST. I sierotipi piú comuni isolati dai pazienti sono E (50%) che provoca infezioni per la maggior parte asintomatiche, F (20%) che provoca le infezioni piú gravi e D (10%). [5] [6]

1.1.1 Epidemiologia

Dal 1991 al 2020 in Italia sono stati segnalati 10.492 nuovi casi di infezione da *Chlamydia trachomatis*, pari al 7,2% di tutte le IST segnalate. Il 53,4% dei casi in uomini eterosessuali, il 14,5% in MSM (Men who have sex with men) e il 32,2% in donne. [6]

1.1.2 Trasmissione

L'infezione puó essere trasmessa attraverso qualsiasi tipo di rapporto sessuale oppure attraverso una trasmissione verticale dalla madre al neonato al momento del parto provocando in questo una congiuntivite (30-50% dei casi) e/o una polmonite (10-20%) neonatali. [7]

1.1.3 Sintomatologia

Generalmente nel maschio l'infezione da clamidia si manifesta, dopo 2-3 settimane di incubazione, con uretrite anteriore subacuta, caratterizzata da pollachiuria, disuria e secrezioni in genere non purulente. Tra i MSM si possono anche riscontrare proctite e anorettite. Se trasmessa attraverso un rapporto orale può portare anche a faringite. Nella donna l'uretrite con piuria e disuria si associa talvolta a una vulvovaginite con leucorrea, o a una endocervicite che si manifesta con secrezioni mucose filanti, sanguinamento e sensazione di irritazione. Tuttavia più frequentemente tale infezione risulta asintomatica nei pazienti di sesso femminile. Nelle donne in gravidanza l'infezione può portare a delle complicanze quali nascite premature, basso peso alla nascita, prematura rottura delle membrane e infezione peri-natale. [8]

Tra le complicanze croniche e a lungo termine di un'infezione da *Chlamydia trachomatis* non diagnosticata e trattata possiamo avere epididimite e prostatite nell'uomo, annessiti, Malattia Infiammatoria Pelvica (MIC), peritonite con periepatite (Sindrome di Fitz-Hugh-Curtis), gravidanze ectopiche e sterilità nella donna. In entrambi i sessi può manifestarsi una rara complicanza che è l'artrite reattiva (o Sindrome di Reiter), che è caratterizzata da artrite, uretrite, congiuntivite e lesioni muco-cutanee non dolorose. Inoltre, i sierotipi L1, L2 e L3 di *Chlamydia trachomatis* possono provocare una malattia sistemica, il Linfogramuloma venereo che rappresenta una patologia endemica nei paesi in via di sviluppo. Clinicamente il Linfogramuloma venereo evolve in 3 fasi: all'esordio si manifesta come una lesione vescicolare ulcerata nella sede di inoculo, scarsamente sintomatica e autolimitantesi. Dopo 2-6 settimane si ha la comparsa di una linfadenopatia solitamente inguino-crurale o ano-rettale a cui si associano sintomi sistemici come febbre, anoressia, artralgie. Se l'infezione non viene trattata può evolvere nella terza fase caratterizzata da linfoangite cronica e progressiva con edema, elefantiasi e fistole. [9]

Le persone affette da *Chlamydia trachomatis* hanno una probabilità maggiore di trasmettere e/o acquisire altre IST. [10]

1.1.4 Diagnosi

L'infezione da *Chlamydia trachomatis* viene diagnosticata attraverso test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) su tamponi vaginali o cervicali per le donne e su tamponi uretrali per gli uomini, oppure su urine del primo mitto per entrambi i sessi. [11]

In Italia é previsto lo screening per *Chlamydia trachomatis* nelle donne in gravidanza che presentano fattori di rischio alla visita prenatale ed é possibile ripetere il test nel terzo trimestre di gravidanza in caso di permanenza di tali fattori di rischio. [12]

1.1.5 Terapia

Per le infezioni da *Chlamydia trachomatis* non-complicate le linee guida dell'OMS suggeriscono il trattamento con Doxyciclina (100mg per os due volte al giorno per 7 giorni). In alternativa si può somministrare Azitromicina (1g per os/dose singola) oppure Levofloxacin (500 mg per os una volta al giorno per 7 giorni). Nelle persone con infezione da clamidia anorettale, la raccomandazione é di utilizzare Doxyciclina (100 mg per os due volte al giorno per 7 giorni), rispetto alla somministrazione di Azitromicina (1 g per os/dose singola). [11] Per la donna in gravidanza con infezione da clamidia non-complicata sono indicate Azitromicina (1g per os/dose singola) oppure in alternativa Doxyciclina (100mg per os due volte al giorno per 7 giorni). [10]

Sarebbe opportuno trattare anche i partner sessuali avuti nei 60 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi. É raccomandata l'astensione dai rapporti sessuali fino a 7 giorni dopo la fine del trattamento. [10]

1.2 Gonorrea

La gonorrea é un'IST causata dal batterio *Neisseria gonorrhoeae*. A livello mondiale, é la seconda piú diffusa IST di tipo batterico dopo la clamidia. [13]

1.2.1 Epidemiologia

L'Organizzazione Mondiale della Sanitá (OMS) stima che circa 87 milioni di nuove infezioni da *Neisseria gonorrhoeae* siano avvenute tra gli individui di etá compresa tra i 15 e i 49 anni nel 2016. [14]. Per quanto riguarda l'Europa la gonorrea é la seconda IST piú diffusa dopo l'infezione da *Chlamydia trachomatis*. Dal 2010 al 2019, l'incidenza di gonorrea in Europa é piú che raddoppiata in entrambi i sessi, con un aumento del +278% negli uomini e del +243% nelle donne. In Italia dal 1991 al 2020, sono stati segnalati 9.771 nuovi casi di infezione da *Neisseria gonorrhoeae*, corrispondenti al 14,9% di tutte le IST segnalate. [15] [16]

1.2.2 Trasmissione

La trasmissione della gonorrea avviene attraverso qualsiasi tipo di rapporto sessuale non protetto, vaginale, anale o orale. Si puó verificare anche una trasmissione verticale della gonorrea da madre affetta a figlio durante il parto. [16]

1.2.3 Sintomatologia

Nel maschio la manifestazione clinica piú frequente é l'uretrite gonococcica che si presenta dopo 2-8 giorni dal contagio con disuria e secrezioni uretrali abbondanti, dense e di colore giallo-verdastro. Nella donna invece i siti piú colpiti sono l'endocervice (80-90% dei casi), l'uretra, il retto e la faringe. Frequentemente l'infezione é paucisintomatica e si presenta con dispareunia, secrezioni vaginali

purulente e disuria. Quando l'infezione é completamente asintomatica e quindi non riconosciuta é piú frequente un'evoluzione verso la MIC caratterizzata da dolori addominali, febbre e leucorrea. Inoltre in entrambi i sessi si possono verificare faringite gonococcica quando trasmessa attraverso un rapporto orale non protetto, proctite gonococcica, congiuntivite gonococcica nel neonato che contrae l'infezione durante il passaggio attraverso il canale del parto o nell'adulto attraverso autoinoculazione e infezione disseminata con artrite gonococcica, frequente in epoca pre-antibiotica, attualmente é ormai rara. [17]

Se non trattata, la gonorrea può evolvere causando serie complicanze. Nelle donne può diffondersi dalla cervice al tratto riproduttivo superiore causando la MIC che si manifesta con dolore pelvico cronico, febbre e leucorrea. Durante la gravidanza può causare rottura prematura delle membrane, parto pretermine, ritardo di crescita intrauterina e corionamnionite. Una delle complicanze piú tipiche dell'uomo é invece l'epididimite che generalmente si manifesta con dolore scrotale monolaterale e gonfiore, se non trattata può portare all'infertilità.

La presenza della gonorrea facilita la trasmissione di una seconda IST. [10]

1.2.4 Diagnosi

La diagnosi si basa sull'identificazione microscopica con colorazione di Gram o sull'isolamento colturale del germe nei liquidi biologici coinvolti nell'infezione oppure tramite NAAT su secreto. Gli esami possono essere eseguiti su tampone uretrale o faringeo nell'uomo e cervicale o vaginale nella donna, oppure su primo mitto urinario, sangue, liquido congiuntivale o liquido sinoviale se il soggetto presenta i sintomi di un'infezione disseminata. La sensibilità é pari al 90-98% nei pazienti sintomatici, questa si abbassa al 60% in quelli asintomatici nei quali é da preferire l'esame colturale. Per la gonorrea non sono disponibili test sierologici. [10]

1.2.5 Terapia

La terapia prevede come prima scelta per l'infezione gonococcica non complicata della cervice, dell'uretra o del retto la somministrazione di Ceftriaxone (500mg IM in una singola dose). Se l'infezione da *Chlamydia trachomatis* non é stata esclusa sarebbe opportuno trattare il paziente anche con Doxiciclina (100 mg per via orale 2 volte al giorno per 7 giorni). Il trattamento combinato con Gentamicina (240mg IM in una singola dose) e Azitromicina (2g per via orale in singola dose) puó essere considerato un'alternativa al Ceftriaxone per i pazienti allergici alle cefalosporine. Una singola dose di Cefixima (800mg per via orale) dovrebbe essere considerata solo come regime alternativo perché non fornisce livelli ematici battericidi alti e sostenuti come una singola dose IM di Ceftriaxone da 500 mg. [11] É raccomandato anche il trattamento dei partner avuti nei precedenti 60 giorni e un'astinenza dall'attività sessuale di almeno 7 giorni dall'inizio della terapia. [18]

1.3 Infezioni batteriche non gonococciche e non clamidiali

1.3.1 *Gardnerella vaginalis*

Gardnerella vaginalis é un batterio anaerobico che fa parte della normale flora vaginale che é prevalentemente composta dalle specie di *Lactobacilli*. Quando organismi come *Gardnerella* iniziano a proliferare e diventano la specie dominante, ciò provoca la vaginosi batterica. Il batterio viene trasmesso sessualmente e rappresenta la prima causa di secrezioni vaginali. Dal punto di vista clinico, molte donne con vaginosi batterica presentano secrezioni vaginali maleodoranti, particolarmente evidenti dopo i rapporti sessuali. La vaginosi batterica é anche associata a un aumento del rischio di parto prematuro e di contrarre il virus dell'HIV e

altre infezioni sessualmente trasmissibili. La diagnosi di vaginosi batterica si basa sull'esame obiettivo ginecologico, che rileva la presenza delle tipiche secrezioni vaginali e un pH vaginale alterato, superiore alla norma (oltre 4,5). Questa diagnosi é supportata da analisi di laboratorio, mediante l'uso di un tampone vaginale per prelevare un campione di cellule e rilevare al microscopio la presenza del batterio. [19] [1]

1.3.2 Mycoplasmataceae

La famiglia delle Mycoplasmataceae, facente parte della classe dei Mollicutes, comprende diversi batteri comunemente noti come micoplasmi. Nell'uomo, sono state identificate 16 specie di micoplasmi, di cui sei rivestono un'importanza significativa nella patologia umana, classificandosi come patogeni primari o opportunisti. Di queste sei specie tre vengono classificate come IST [1]:

- Mycoplasma Hominis
- Mycoplasma Genitalium
- Ureaplasma Urealyticum

La presenza di micoplasmi genitali é riscontrabile nel 67% delle donne sessualmente attive, nel 40% di quelle sessualmente inattive e nel 25% delle donne in post-menopausa. [20] La terapia, per quanto riguarda Mycoplasma Hominis, Mycoplasma Genitalium e Ureaplasma Urealyticum, é indicata solo in caso di sintomatologia associata a secrezioni genitali. [11]

Mycoplasma Hominis

Il Mycoplasma hominis potrebbe rappresentare un commensale del tratto genitale. Può causare infezioni sia genitourinarie che extragenitali, comprese le infezioni neonatali. L'artrite settica, le infezioni delle protesi articolari, le infezioni

del SNC, l'endocardite infettiva e la formazione di ascessi sono comuni infezioni extragenitali associate principalmente a pazienti immunocompromessi. La diagnosi tramite l'utilizzo di NAAT permette di ottenere un risultato piú sensibile della coltura per Mycoplasma. [21]

Mycoplasma Genitalium

Mycoplasma genitalium é un patogeno che puó essere trasmesso sessualmente. A livello clinico l'infezione da *Mycoplasma genitalium* contribuisce al 10-35% delle uretriti non gonococciche e non clamidiali. Nelle donne invece é associato a cervicite e malattia infiammatoria pelvica nel 10-25%. La maggioranza delle persone infette rimane asintomatica ed elimina l' infezione senza sviluppare la malattia. [22] I sintomi sono la principale indicazione per i test diagnostici. La diagnosi é ottenibile solo attraverso NAATs e deve includere l'indagine delle mutazioni di resistenza alle macrolidi. Per quanto riguarda il trattamento, dato l'alto tasso di resistenza ai macrolidi con fallimenti nel trattamento, si raccomandano approcci terapeutici a due fasi. Se il paziente é sensibile ai macrolidi il trattamento prevede Doxiciclina (100 mg per via orale due volte al giorno per 7 giorni), seguita da Azitromicina (1 g per via orale come dose iniziale, seguita da 500 mg per via orale una volta al giorno per altri 3 giorni). Se invece risulta resistente ai macrolidi il trattamento prevede Doxiciclina (100 mg per via orale due volte al giorno per 7 giorni), seguita da Moxifloxacina (400 mg per via orale una volta al giorno per 7 giorni). Se l'indagine delle mutazioni di resistenza alle macrolidi non é disponibile é consigliabile trattare il paziente con Doxiciclina (100 mg per via orale due volte al giorno per 7 giorni), seguita da Moxifloxacina (400 mg per via orale una volta al giorno per 7 giorni). Vanno trattati però soltanto i pazienti che riferiscono la sintomatologia associata a secrezioni genitali. É indicato eseguire il test sui partner sessuali dei pazienti con infezione sintomatica da *M. genitalium* e, se risultano positivi, trattarli per ridurre potenzialmente il rischio di reinfezione. [11]

Ureaplasma Urealyticum

Ureaplasma urealyticum é un batterio che colonizza il tratto genitourinario inferiore e viene trasmesso attraverso il contatto sessuale. [23] Nelle donne l'infezione da Ureaplasma urealyticum provoca infiammazione del tratto riproduttivo, infertilitá e esiti negativi della gravidanza, come rottura prematura delle membrane e corioamnionite. [24] Anche nell'uomo risulta essere uno dei patogeni piú frequentemente associati all'infertilitá, é stato infatti isolato nel 76% dei uomini infertili e solo nel 19% degli uomini fertili. Per quanto riguarda la diagnosi viene utilizzata la metodica NAATs per identificare la presenza di Ureaplasma urealyticum in un campione biologico ottenuti tramite tamponi. [25]

1.4 Sifilide

La sifilide, o lue, é una IST causata dal batterio, appartenente alla classe delle spirochete, Treponema pallidum. A livello mondiale, é la terza piú diffusa IST di tipo batterico dopo la clamidia e la gonorrea. É caratterizzata da una prima fase acuta che spesso decorre in maniera asintomatica e da una fase cronica, sifilide secondaria e terziaria, con un quadro clinico multiforme. [26]

1.4.1 Epidemiologia

I dati pubblicati dall'OMS nel giugno 2019, nello studio intitolato "Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016", indicano che nel 2016 sono stati stimati 6,3 milioni di nuovi casi di sifilide in tutto il mondo, riguardanti donne e uomini di età compresa tra i 15 e i 49 anni. La sifilide risulta essere la terza IST di origine batterica piú diffusa, subito dopo le infezioni da Chlamydia trachomatis e da Neisseria gonorrhoeae. In Italia, negli ultimi anni, i casi di sifilide sono aumentati di circa il 30% passando

da 1060 casi nel 2015, a 1526 casi nel 2018, pari a un'incidenza di 2,5 casi per 100.000 abitanti. [27] [28]

1.4.2 Trasmissione

La trasmissione della sifilide avviene attraverso qualsiasi tipo di rapporto sessuale non protetto, vaginale, anale o orale, oppure attraverso il contatto con la pelle e si definisce sifilide acquisita. Si definisce invece sifilide congenita quando avviene una trasmissione intrauterina dalla madre al feto. Nel caso in cui l'infezione venga contratta al momento del passaggio attraverso il canale del parto si definisce sifilide connatale. Si dice invece acquisita quando viene contratta dopo la nascita o con l'allattamento. [10] [11]

1.4.3 Sintomatologia

La sifilide acquisita é caratterizzata da un'evoluzione in diversi stadi, ognuno dei quali ha manifestazioni particolari.

Stadio primario: La lesione primaria si manifesta a livello del punto di penetrazione del treponema dopo un periodo che va dai 10 ai 90 giorni dal contagio. Lo stadio primario é caratterizzato dalla presenza di una lesione tipica, il sifiloma (Figura 1.1 c), che si presenta come una papula non dolente, a margini netti e regolari, color rosso rameico, il piú delle volte unica, che tende ad ulcerarsi. Nei soggetti affetti da HIV le lesioni sono spesso multiple. Nel maschio la localizzazione piú frequente é a livello del solco balano-prepuziale, mentre nella donna é piú frequente a livello del collo dell'utero ma puó manifestarsi anche a livello delle piccole o grandi labbra, al clitoride e al meato uretrale. Altre localizzazioni possibili sono quelle a livello della mucosa anale, del cavo orale, dei capezzoli o in qualsiasi altra sede cutanea di contatto. Contemporaneamente al sifiloma, o a distanza di qualche giorno, compare una linfadenopatia satellite che coinvolge uno

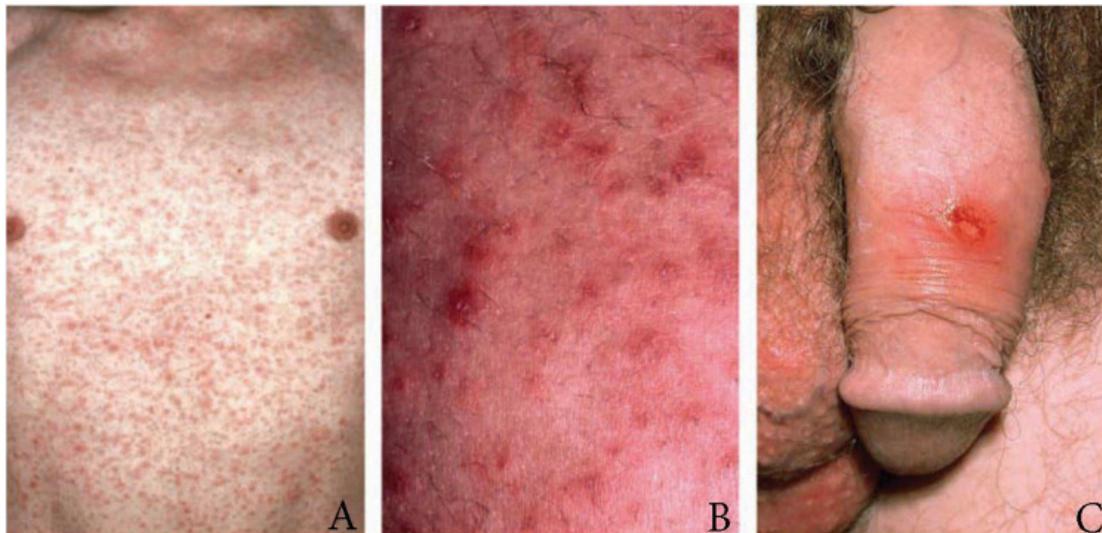


Figura 1.1: Fotografie cliniche di pazienti con sifilide precoce: a) Eruzione maculopapulare tipica sul petto; b) Eruzione cutanea da sifilide secondaria ad alto ingrandimento; c) Sifiloma penieno. [29]

o piú linfonodi drenanti la zona interessata. La lesione regredisce spontaneamente nel giro di 3-6 settimane, ma la malattia potrebbe continuare il suo decorso. [25]

Stadio secondario: Una volta regredito il sifiloma, dopo un periodo di latenza variabile che va dai 20 ai 60 giorni, con o senza disturbi generali come febbricola, astenia, cefalea, compaiono manifestazioni cutanee, mucose e raramente viscerali e nervose, conseguenti a una diffusione ematogena del batterio. Persiste solitamente la linfoadenopatia satellite. Il periodo secondario ha una durata tipicamente di 2-3 anni, durante il quale le lesioni tendono a recidivare. Le lesioni cutanee tipiche di questo stadio prendono il nome di sifilodermi e sono inizialmente maculose, non pruriginose, non dolenti, diffuse al tronco e agli arti, con interessamento anche palmo-plantare. (Figura 1.1 a/b) Tali lesioni possono risolversi spontaneamente oppure evolvere nelle forme papulose o papulo-necrotiche simil-pustolose. A livello delle pieghe cutanee le lesioni papulose possono confluire formando condilomi piani che sono altamente contagiosi. In questo stadio si puó avere anche un coinvolgimento della mucosa orale e genitale caratterizzato dalla presenza di ulcere dolorose. A distanza di 5-6 mesi dal contagio possono comparire alterazioni

pigmentarie a livello cutaneo nella regione del collo che sono patognomoniche e prendono il nome di "collare di Venere". In tale fase si può avere anche un'alopecia a piccole chiazze in sede temporo-parietale e a livello del terzo distale del sopracciglio. Infine, sono possibili segni e sintomi di interessamento d'organo. [30]

Stadio terziario: Dopo la regressione della fase secondaria la sifilide entra in uno stadio di latenza clinica che può durare anche molti anni. In questa fase il treponema viene circoscritto a livello tissutale dove può causare endoarteriti e lesioni granulomatose che prendono il nome di gomme luetiche. Quest'ultime si localizzano con maggior frequenza a livello del cervello (neurologia), delle ossa, dei grandi vasi e delle articolazioni. Quindi da una fase di sifilide a diffusione ematogena si passa ad una sifilide a interessamento d'organo. [31]

Sifilide congenita: A seconda della comparsa delle manifestazioni cliniche nel neonato la sifilide congenita si divide in precoce, quando i sintomi compaiono entro i primi 2 anni di vita, e tardiva quando le manifestazioni cliniche compaiono dopo il secondo anno di vita. La sifilide congenita precoce è caratterizzata da quadri cutanei tipici che sono il pemfigo palmo-plantare, il sifiloderma roseolico e il sifiloderma papuloso. A livello della mucosa nasale si può avere una corizza luetica che provoca occlusione delle coane e quindi gravi problemi di respirazione e nutrizione. Una costante è il coinvolgimento dell'osso con osteocondrite, periostite e alterazione del processo di ossificazione fino alla pseudo paralisi di Parrot. Il coinvolgimento viscerale più frequente è invece l'epatite sifilitica. Le manifestazioni della sifilide tardiva possono comparire anche a distanza di anni con lesioni nodulari e gommose, come nella sifilide acquisita in stadio terziario. Quadri tipici sono tibia a sciabola, fronte olimpica, naso a sella, palato ogivale, malformazioni dentarie nei denti della seconda dentizione, cheratite parenchimatosa e sordità labirintica. Queste tre ultime patologie associate costituiscono la triade di Hutchinson, caratteristica della sifilide congenita. [32] [10]

1.4.4 Diagnosi

La diagnosi si basa principalmente su test sierologici. Gli anticorpi antitreponemici IgM sono rilevabili dalla seconda settimana dopo il contagio, mentre gli anticorpi IgG a partire dalla quarta settimana. I test sierologici impiegati possono essere suddivisi in test treponemici e non treponemici: i primi rilevano la risposta anticorpale specifica contro antigeni di *Treponema Pallidum* mentre i secondi si basano sulla ricerca di anticorpi aspecifici contro antigeni lipoidei. I test treponemici sono dotati di maggiore sensibilità e la determinazione anticorpale può essere svolta mediante emoagglutinazione (TPHA), in immunofluorescenza (FTA-ABS) o con test immunoenzimatici (EIA). Questi test sono essenziali per la diagnosi ma siccome la loro positività persiste nel tempo non sono utili per la dimostrazione della guarigione (persistenza della cosiddetta "cicatrice sierologica"). I test treponemici sono tuttavia utili in quanto un abbassamento del titolo stesso è fondamentale nel follow-up terapeutico. Per la dimostrazione della guarigione risultano invece utili i test non treponemici. Quest'ultimi sono il test VDRL (*Veneral Disease Research Laboratory*) e il test RPR (*Rapid Plasma Reagin*), che risultano essere però aspecifici. Per ottenere un risultato diagnostico sufficientemente attendibile è necessaria l'esecuzione contemporanea di un test specifico e di uno aspecifico. [33] [11] [25] Esistono anche altri test non sierologici per la diagnosi della sifilide, come la microscopia in campo oscuro, che permette la visualizzazione diretta dei treponemi mobili in campioni prelevati da lesioni o fluidi biologici. [34]

1.4.5 Terapia

Negli adulti affetti da sifilide primaria o secondaria il trattamento prevede l'utilizzo di Penicillina G benzatinica (2,4 MU IM in una dose singola), mentre per i neonati o i bambini è prevista una dose pari a 50'000 U/kg in una singola dose. Per i pazienti con allergia significativa alla penicillina la prima alternativa

é la Doxiciclina (100 mg per via orale 2 volte al giorno per 14 giorni). Le donne in gravidanza con sifilide primaria o secondaria che sono allergiche alla penicillina dovrebbero essere desensibilizzate e trattate con penicillina G. Per quanto riguarda invece la sifilide latente, in caso di sifilide latente precoce il trattamento prevede la somministrazione di Penicillina G benzatinica (2,4 MU IM in una singola dose) mentre in caso di sifilide latente tardiva é indicata la somministrazione di Penicillina G benzatinica (7,2 MU in totale, somministrata in 3 dosi di 2,4 MU IM ciascuna a intervalli di una settimana). I pazienti con gomme luetiche e sifilide cardiovascolare che non sono allergici alla penicillina e non presentano evidenze di neurosifilide mediante esame clinico e del liquido cerebrospinale dovrebbero essere trattate con Penicillina G benzatinica (7,2 MU in totale, somministrata in 3 dosi di 2,4 MU IM ciascuna a intervalli di una settimana). Nei pazienti invece affetti da neurosifilide, sifilide ottica o otosifilide il trattamento prevede la somministrazione di Penicillina G cristallina acquosa (18-24 MU al giorno, somministrata come 3-4 MU EV ogni 4 ore o infusione continua per 10-14 giorni). Dopo il completamento di questo regime di trattamento della neurosifilide, per offrire una copertura antibiotica duratura, é opportuno continuare il trattamento con Penicillina G benzatinica (2,4 MU IM 1 volta a settimana per 1-3 settimane). Nei pazienti trattati é consigliato il controllo sierologico ogni anno per almeno 5 anni. [11]

1.5 HIV

Il Virus dell'Immunodeficienza Umana, meglio conosciuto come HIV é un virus a RNA appartenente alla famiglia virale dei retrovirus. I linfociti T di tipo CD4 sono le principali cellule bersaglio dell'HIV, esse sono fondamentali nella risposta adattativa contro molteplici tipi di agenti patogeni e oncogeni. Ciò comporta un indebolimento progressivo del sistema immunitario fino ad una franca immunodepressione e quindi un aumentato rischio sia di tumori che di infezioni da parte di virus, batteri, protozoi e funghi. La Sindrome da Immunodeficienza Acquisita,

meglio nota con l'acronimo di AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*), rappresenta lo stadio clinico terminale dell'infezione del virus HIV. [35] [36]

1.5.1 Epidemiologia

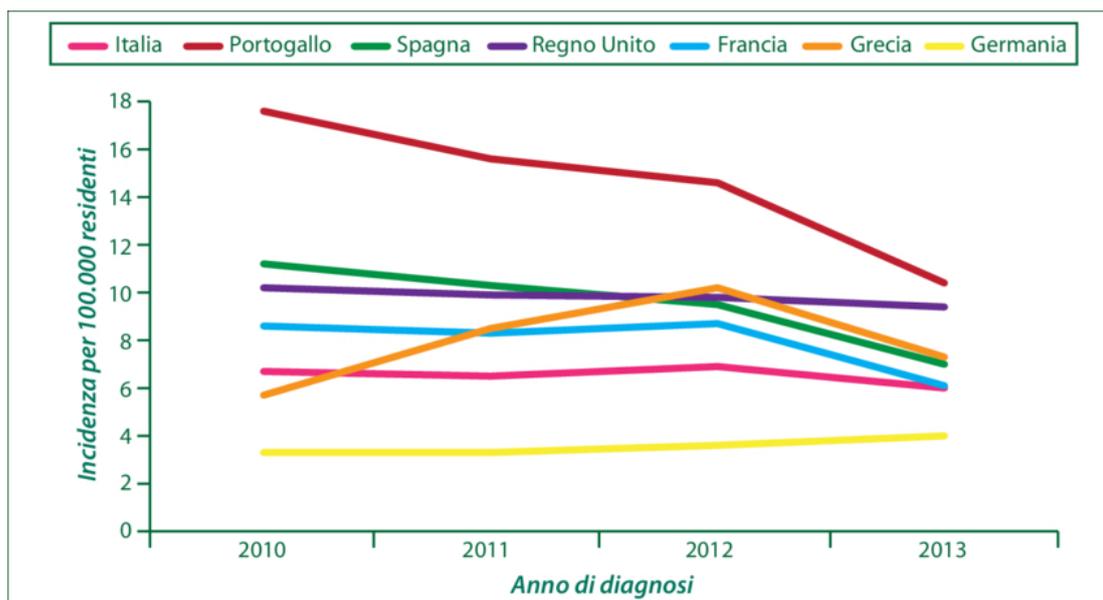


Figura 1.2: Incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV (per 100.000 residenti) in Italia, Portogallo, Spagna, Regno Unito, Francia, Grecia e Germania. [37]

In Italia nel 2021, sono state segnalate 1770 nuove diagnosi di infezione da HIV, pari ad un'incidenza di 3 nuovi casi per 100.000 residenti. L'incidenza di nuove diagnosi di HIV é in continuo calo dal 2012. Nel 2021 le incidenze piú alte sono state registrate in Lazio, Valle d'Aosta, Toscana ed Emilia-Romagna. A livello mondiale nel 2021 sono circa 38,4 milioni le persone che vivono con l'infezione da HIV, 36,7 milioni sono adulti e 1,7 milioni sono bambini con meno di 15 anni. [38]

1.5.2 Trasmissione

Ad oggi sono note 3 diverse modalitá di trasmissione dell'HIV: ematica, materno-fetale e sessuale.

La trasmissione per via ematica avviene attraverso trasfusioni di sangue infetto oppure attraverso lo scambio di siringhe infette. A partire dal 1990 la trasmissione tramite trasfusioni é stata praticamente eliminata grazie a un maggior controllo delle unità di sangue, al trattamento con calore degli emoderivati e all'accurata selezione dei donatori. La trasmissione per via ematica rappresenta invece ancora ad oggi la principale modalità di trasmissione tra le persone dedite all'uso di droghe per via iniettiva. L'infezione si trasmette a causa della pratica di scambiarsi le siringhe utilizzate per iniettare la droga. Allo stesso modo, possono diventare veicolo del virus anche aghi usati per altri scopi, come agopuntura, mesoterapia, tatuaggi e piercing. Per queste procedure dunque risulta fondamentale l'utilizzo di aghi sterili monouso. [10]

La trasmissione materno-fetale, definita anche trasmissione verticale, può avvenire durante la gravidanza, al momento del parto o con l'allattamento. Il rischio per una donna sieropositiva di trasmettere l'infezione al feto é circa del 20%, percentuale che scende al di sotto del 2% grazie alla somministrazione di Zidovudina alla madre durante la gravidanza e al neonato nelle prime sei settimane di vita. [25]

Secondo l'OMS, la modalità di trasmissione per via sessuale costituisce ad oggi la modalità di trasmissione piú diffusa dell'infezione da HIV. Qualsiasi tipo di rapporto sessuale, eterosessuale o omosessuale, non protetto dal preservativo, può essere causa di trasmissione dell'infezione. In questo caso la trasmissione avviene attraverso il contatto tra liquidi biologici infetti, come per esempio secrezioni vaginali, liquido pre-eiaculatorio, sperma e sangue, e le mucose, anche se quest'ultime appaiono apparentemente integre. L'uso corretto del preservativo, dall'inizio del rapporto e per tutta la sua durata, protegge dal rischio di infezione durante ogni tipo di rapporto sessuale, che sia vaginale, anale o oro-genitale ed é l'unica reale barriera per difendersi dall'HIV. La pillola, la spirale e il diaframma sono metodi contraccettivi quindi utili a prevenire gravidanze indesiderate, ma non hanno

alcuna efficacia contro il virus dell'HIV. [39]

1.5.3 Sintomatologia

Oltre a determinare le condizioni predisponenti per l'insorgenza di patologie opportunistiche il virus dell'immundeficienza umana é responsabile di per sé di quadri clinici che si possono manifestare lungo tutto il decorso della malattia. L'infezione primaria da HIV si manifesta come una sindrome simil-influenzale o simil-mononucleosica e si osserva entro 3-6 settimane dall'avvenuta infezione. É presente nel 50-70% dei soggetti e i sintomi possono durare da 1-2 settimane fino a qualche mese. Data la scarsa specificità dei sintomi solo raramente viene riconosciuta per la sua natura, a meno che il soggetto non riferisca una recente e precisa esposizione a rischio. Nella quasi totalità dei casi i sintomi della fase acuta regrediscono in maniera spontanea e si verifica poi un periodo di benessere che dura anni e che prende il nome di fase di latenza clinica, periodo che dura fino a quando la malattia non diventa clinicamente conclamata a causa dell'insorgenza di una o più malattie cosiddette "indicative di Aids". Queste sono più comuni nelle fasi avanzate di malattia quando si ha una deplezione dei T helper rilevante e i principali agenti responsabili sono:

- protozoi, tra cui lo *Pneumocystis carinii*, responsabile di una particolare forma di polmonite detta pneumocistosi, e il *Toxoplasma gondii*, che provoca la toxoplasmosi, che colpisce il cervello, l'occhio e raramente il polmone;
- batteri, soprattutto *Mycobacterium tuberculosis*;
- virus, tra cui l' *Herpes simplex* e il *Cytomegalovirus*;
- funghi, come la *Candida albicans*, che interessa soprattutto bocca, esofago e polmoni.

Fra le malattie indicative di Aids sono compresi anche alcuni tipi di tumori tra cui il linfoma non Hodgking ad alto grado di malignità, il linfoma cerebrale primitivo,

il sarcoma di Kaposi e il carcinoma invasivo della cervice uterina HPV-correlato. [40]

1.5.4 Diagnosi

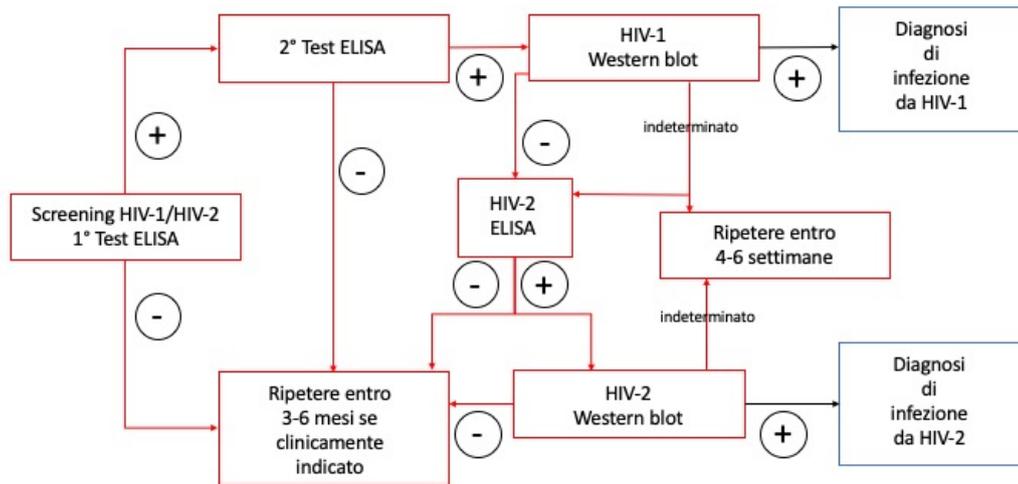


Figura 1.3: Algoritmo diagnostico dell'infezione da HIV-1/2 [10]

I test disponibili per la diagnosi di infezione da HIV permettono di rilevare nel siero del paziente gli anticorpi specifici contro l'HIV e/o l'antigene p24 tramite test immunologici, principalmente ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) e Western Blot, oppure di identificare e/o quantificare l'RNA virale attraverso test molecolari come RT-PCR (Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction). [41]

I test rapidi di terza generazione per l'HIV rilevano gli anticorpi immunoglobulina G (IgG) e immunoglobulina M (IgM) contro l'HIV e sono utilizzati principalmente nei punti di cura e nell'autotest a domicilio dell'HIV. Gli attuali test sierologici di quarta e quinta generazione, invece, sono test combinati che possono rilevare sia l'antigene p24 (una proteina virale rilasciata precocemente in

fase acuta) sia gli anticorpi IgG e IgM dell'HIV. Questi test offrono una sensibilità e specificità superiori al 99% e permettono di identificare l'infezione già 15-20 giorni dopo il contagio, riducendo il periodo finestra, ossia il periodo dopo il contagio in cui l'infezione è presente ma non rilevabile dai test sierologici. Se il test di screening risulta positivo, è necessario effettuare un secondo test di screening, preferibilmente con un metodo diverso e con sensibilità almeno equivalente al primo, seguito da un test di conferma, oppure procedere direttamente con un test di conferma tramite Western Blot o Immuno Blot. Il test di conferma può dare anche informazioni sul virus responsabile dell'infezione, HIV-1 o HIV-2. Se il test di conferma risulta negativo e non vi è sospetto di infezione primaria, il preliminare risultato positivo del test di screening può essere considerato falso positivo. In caso di risultato indeterminato al test di conferma si procede con un'indagine molecolare per rilevare l'eventuale presenza dell'acido nucleico virale (HIV-RNA). Questo perché, in caso di infezione primaria, si potrebbe avere un test di screening positivo, dovuto alla presenza dell'antigene virale, e un test di conferma negativo o indeterminato siccome i test di screening rilevano la presenza degli anticorpi e dell'antigene virale p24, ma nella maggior parte dei casi non consentono di distinguere tra i due parametri. (Figura 1.3) La determinazione della carica virale è un indicatore fondamentale per determinare la prognosi e l'efficacia della terapia antiretrovirale. Rilevare una viremia plasmatica inferiore a 50 copie/mL significa che la replicazione virale è completamente soppressa, evidenziando l'efficacia del trattamento. [10] [25] [42] [43]

1.5.5 Terapia

Il principio cardine della terapia antivirale è quello della terapia di combinazione che prevede l'associazione di almeno 3 molecole efficaci. Questa terapia che prende il nome di HAART (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*) permette di ottenere una soppressione duratura nel tempo e cerca di ridurre al minimo o

quantomeno di ritardare l'insorgenza di ceppi virali resistenti ai farmaci antiretrovirali. Oggi un soggetto HIV positivo in terapia antiretrovirale ha un'aspettativa di vita analoga a quella di un soggetto non infetto, con buona qualità di vita. [44] Tutto ciò premesso, la terapia dell'infezione da HIV meriterebbe una trattazione più approfondita, che non stiamo qui a delucidare.

1.6 Herpes genitale

L'Herpes genitale rappresenta attualmente la causa più frequente di ulcere genitali. L'infezione é dovuta all'Herpes simplex virus (HSV) di cui si conoscono due tipi antigenici: l'Herpes simplex di tipo 1 (HSV-1) che rappresenta l'agente eziologico degli episodi primari per il 50% dei casi e l'Herpes simplex di tipo 2 (HSV-2) che prevale nelle forme ricorrenti e che ha uno spiccato tropismo per i gangli lombo-sacrali dove rimane latente. [45]

1.6.1 Trasmissione

L'infezione da HSV viene trasmessa per contatto diretto interumano. Il virus può essere presente nella saliva e nelle secrezioni genitali, anche di individui asintomatici, quindi la trasmissione avviene principalmente tramite rapporti sessuali non protetti (vaginali, orali e anali) attraverso i fluidi corporei, tramite il contatto diretto delle vescicole o tramite il contatto di cute o mucose integre. [46]

1.6.2 Sintomatologia

L'infezione primaria si manifesta dopo un periodo che varia da pochi giorni a 2 settimane dal contagio e può decorrere in forma completamente asintomatica oppure manifestarsi con sintomatologia locale dolorosa, febbre, linfadenopatia inguinale e malessere generalizzato. In alcuni casi, in particolare nelle donne si può manifestare anche una meningite asettica. Le lesioni tipiche, formate da

un insieme di piccole vescicole con base eritematosa che tendono ad evolvere in ulcerazioni crostose, colpiscono maggiormente la cervice uterina e i genitali esterni nella donna, mentre il pene, l'ano e il perineo nell'uomo. In entrambi i sessi, le lesioni causano di solito dolore urente. [47]

1.6.3 Diagnosi

I test virologici, effettuati tramite isolamento del virus in colture cellulari, rimangono, ad oggi, i gold standard per la diagnosi perché presentano una specificità del 100% e un'alta sensibilità, soprattutto se il prelievo del materiale dalle lesioni vescicolari avviene nelle prime 48 ore dall'insorgenza delle manifestazioni cliniche. I test sierologici, con la ricerca degli anticorpi specifici anti-HSV-1 e HSV-2 nel sangue, invece presentano una maggiore sensibilità ma non permettono di distinguere la malattia in atto dalla fase di latenza. [10]

1.6.4 Terapia

Il primo episodio clinico di herpes genitale é consigliabile trattarlo con Aciclovir (400 mg per via orale 3 volte al giorno per 7-10 giorni) oppure con Famciclovir (250 mg per via orale 3 volte al giorno per 7-10 giorni) o infine con Valaciclovir (1 g per via orale 2 volte al giorno per 7-10 giorni). Il trattamento può essere prolungato se la guarigione non risulta essere completa dopo 10 giorni di terapia. La maggior parte delle persone che hanno un primo episodio sintomatico di herpes genitale causato dal virus HSV-2, successivamente sviluppano episodi ricorrenti di lesioni genitali. In questi casi la terapia soppressiva riduce la frequenza delle ricorrenze dell'herpes genitale dal 70% all'80% tra i pazienti che hanno ricorrenze frequenti e consiste in Aciclovir (400 mg per via orale 2 volte al giorno) o Valaciclovir (1 g per via orale una volta al giorno) o Famciclovir (250 mg per via orale 2 volte al giorno). [11]

1.7 HPV

HPV (*Human Papillomavirus*) é un virus a DNA circolare che puó causare una serie di svariate patologie. Oltre ad essere la principale causa di condilomi acuminati e verruche volgari, il virus dell'HPV puó essere inoltre responsabile di papillomatosi respiratoria ricorrente e alterazioni displastiche nelle sedi in cui si localizza (cervice uterina, sede anale, peniena e orofaringea). Suddette alterazioni neoplastiche, se non adeguatamente diagnosticate e trattate, possono condurre allo sviluppo di carcinomi. [48]

1.7.1 Epidemiologia

Essendo l'HPV l'IST piú comune al mondo, si stima che fino all'80% delle donne sessualmente attive si infetti nel corso della propria vita con un qualsiasi ceppo di virus HPV, e che oltre il 50% contragga un ceppo ad alto rischio oncogeno, con un picco di prevalenza nelle giovani donne fino a 25 anni di età. In Italia si ha una prevalenza di HPV oncogeni nella popolazione generale pari all'8%, senza sostanziali differenze fra le regioni del Sud, del Centro e del Nord. [49] [50] [51]

1.7.2 Trasmissione

Il virus HPV si diffonde principalmente attraverso il contatto sessuale, coinvolgendo la pelle o le mucose. Durante i rapporti sessuali, piccoli traumi possono facilitare la trasmissione del virus. É importante notare che la trasmissione puó avvenire anche tramite contatti cutanei e genitali non penetrativi. Nonostante l'efficacia del preservativo nel ridurre il rischio di infezione, non lo elimina completamente, poiché il virus puó infettare anche le aree di cute non coperte dal profilattico. [52]

1.7.3 Sintomatologia

La maggior parte delle infezioni da HPV é temporanea, poiché il sistema immunitario riesce a controllare il virus, mentre solo una minoranza é causa delle tipiche lesioni a livello della cute e delle mucose. Tra il 60% e il 90% delle infezioni da HPV, comprese quelle causate da ceppi ad alto rischio oncogeno (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), si risolvono spontaneamente entro 1-2 anni dall'infezione. In presenza di infezione persistente, possono svilupparsi lesioni precancerose che, nel corso del tempo, possono progredire verso displasie fino all'insorgenza del carcinoma invasivo. In caso di infezione persistente, il periodo tra l'infezione e la comparsa delle lesioni precancerose é di circa 5 anni, mentre il tempo di latenza per la comparsa del carcinoma cervicale puó estendersi per decenni (da 20 a 40 anni). [53]

Le manifestazioni benigne dell'infezione da HPV includono i condilomi acuminati ano-genitali, le papillomatosi ricorrenti del tratto respiratorio e i papillomi orali. Queste lesioni sono principalmente associate a ceppi di HPV a basso rischio, come il tipo 6 e l'11. Nel maschio solitamente si localizzano a livello prepuziale, del frenulo e del solco balano-prepuziale, mentre nella donna li troviamo piú frequentemente a livello del meato vaginale, della vagina e della cervice uterina. Possono essere asintomatici oppure causare sintomi come dispareunia, prurito e fastidio a seconda della localizzazione e della dimensione. [52] [54]

1.7.4 Diagnosi

Per le forme condilomatose la diagnosi si basa sulla clinica, mediante l'utilizzo del dermatoscopio manuale e tramite ispezione attraverso l'uso dello speculum a livello cervicale e anale. Per quanto riguarda le displasie cervicali e anali é necessario il ricorso all'esame istologico o Pap-test che consente appunto di identificare le lesioni precancerose e di intervenire prima che esitino in carcinoma. Nei Paesi industrializzati, sono attivi programmi di screening per il carcinoma della cervice

uterina basati sul Pap-test. In Italia si consiglia di sottoporsi a tale esame ogni tre anni per le donne comprese tra i 25 e i 64 anni e si stima questo possa ridurre il rischio di sviluppare un tumore cervicale invasivo di almeno il 70%. Attualmente, in Italia, per lo screening é disponibile anche l'HPV test. Questo é un test molecolare che rileva il DNA di HPV ad alto rischio oncogeno e risulta essere piú efficace nel prevenire i tumori invasivi del collo dell'utero rispetto allo screening basato sul Pap-test. É inoltre talvolta disponibile il thin prep che é un test che associa la ricerca di HPV-DNA alla ricerca di alterazioni citologiche. [55]

1.7.5 Terapia e profilassi

I condilomi acuminati possono essere trattati attraverso crioterapia, rimozione chirurgica tramite elettrocoagulazione o tramite escissione in anestesia locale oppure attraverso laser-terapia. [56] Esistono anche dei trattamenti topici come Imiquimod in crema al 5% (da applicare 3 volte alla settimana per un massimo di 14 settimane) che stimola la produzione di IFN-alfa e Podossifillotossina soluzione 0,5%, citostatica. [57]

In Italia, la vaccinazione contro l'HPV é raccomandata e disponibile gratuitamente per ragazzi e ragazze a partire dal compimento degli 11 anni d'età. Il protocollo prevede due dosi somministrate a sei mesi di distanza. Se il ciclo vaccinale viene iniziato dopo i 15 anni d'età, é necessaria la somministrazione di una terza dose. Attualmente, é disponibile un vaccino nonavalente (Gardasil-9, Merck & Co), diretto verso la proteina maggiore L1 del capsido di nove ceppi di HPV: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, con lo scopo di prevenire le lesioni precancerose e il cancro della cervice correlati all'HPV. I primi vaccini disponibili sono stati un vaccino quadrivalente (Gardasil, Sanofi Pasteur MSD) e un vaccino bivalente (Cervarix, GlaxoSmithKline), autorizzati in Europa rispettivamente a settembre 2006 e a settembre 2007. Entrambi proteggono contro i ceppi 16 e 18 di HPV. Il vaccino quadrivalente protegge anche contro i ceppi 6 e 11. [58] [59] [60]

1.8 Epatiti virali

Tra i virus primitivamente epatotropi che possono essere trasmessi sessualmente abbiamo il virus dell'epatite A (HAV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV). Questi virus, pur avendo caratteristiche biologiche, epidemiologiche e sierologiche differenti, determinano quadri clinici simili. [25]

1.8.1 HAV

Il virus dell'epatite A é un virus a RNA lineare, non capsulato, della famiglia delle Picornaviridae. É un virus resistente alla bile, essendo privo di rivestimento lipidico, caratteristica che rende possibile la trasmissione fecale-orale. La malattia ha un periodo di incubazione che va da 15 a 50 giorni e un decorso generalmente autolimitante e benigno. HAV si trasmette quasi esclusivamente per via oro-fecale, tramite l'ingestione di cibo o acqua contaminati da feci umane con infezione acuta. Il virus infatti é presente nelle feci 7-10 giorni prima dell'esordio dei sintomi e fino a una settimana dopo. Questo spiega le caratteristiche epidemiologiche dell'infezione, che si presenta in forma epidemica nei paesi con condizioni igienico-sanitarie scadenti. A livello sessuale la trasmissione del Virus dell'epatite A colpisce maggiormente gli omosessuali in quanto avviene per via oro-animale, tanto che ad oggi l'infezione da HAV é considerata a tutti gli effetti una infezione a trasmissione sessuale e la vaccinazione nei soggetti a rischio é fortemente raccomandata. [61]
[10]

1.8.2 HBV

Il virus dell'epatite B (HBV) é un virus a DNA appartenente alla famiglia degli Hepadnaviridae. La maggior parte delle infezioni da HBV é asintomatica, ma l'evoluzione verso una malattia presenta un esordio insidioso con sintomi quali disturbi addominali, nausea, vomito e occasionalmente ittero che si presenta nel

30-50% degli adulti e nel 10% dei bambini infetti. Nell'adulto la malattia cronicizza nel 5-10% dei casi mentre nei neonati infettati poco dopo la nascita il tasso di cronicizzazione é pari a circa il 90%. All'incirca il 20% dei casi di epatite cronica può evolvere in cirrosi epatica entro 5 anni. Nei Paesi ad alta endemia, l'epatite B é responsabile fino al 90% dei casi di carcinoma epatico. La trasmissione può avvenire attraverso via parenterale, come trasfusioni di sangue contaminato, anche se ormai raro, o per tagli, punture con aghi o strumenti infetti. Oltre a ciò, il virus può essere trasmesso anche per via sessuale e perinatale da madre a figlio. La trasmissione può avvenire anche per inoculazione indiretta attraverso oggetti contaminati siccome il virus resiste sulle superfici ambientali per circa 7 giorni. Il periodo di incubazione varia da 45 a 180 giorni, con una media di 60-90 giorni. L'infezione cronica da epatite B può essere trattata con farmaci per via orale, tra cui Tenofovir o Entecavir. In Italia, dal 1991 la vaccinazione é obbligatoria per tutti i nuovi nati e fortemente raccomandata per i gruppi di popolazione a maggior rischio d'infezione come per esempio tossicodipendenti, conviventi di portatori cronici e personale sanitario. [62] [10]

1.8.3 HCV

Il virus dell'epatite C é un virus a RNA a singola elica, della famiglia delle Flaviviridae. [63] La trasmissione di HCV avviene principalmente per via parenterale. La trasmissione per via sessuale é rara. La trasmissione per via verticale da madre a figlio avviene in meno del 5% dei casi. L'infezione acuta iniziale da HCV é spesso asintomatica e priva di ittero. Nei casi in cui si manifestano sintomi, l'esordio é insidioso e comprende anoressia, nausea, vomito, febbre, dolori addominali e ittero. Un decorso fulminante fatale é estremamente raro (0,1%), ma un'elevata percentuale di casi, stimata fino all'85%, evolve verso la cronicizzazione, tra questi circa il 20-30% dei pazienti sviluppa, nel corso di 10-20 anni, cirrosi e, in circa l'1-4% dei casi, un successivo epatocarcinoma. Il periodo di

incubazione varia da 2 settimane a 6 mesi, con una media compresa principalmente tra 6 e 9 settimane. Attualmente, non esiste un vaccino per l'epatite C, e l'utilizzo di immunoglobuline non ha dimostrato efficacia. Le misure preventive efficaci includono il rispetto delle norme igieniche generali, la sterilizzazione degli strumenti chirurgici e per i trattamenti estetici, l'impiego di materiali monouso e la protezione durante i rapporti sessuali a rischio. [64] [10]

1.9 Mollusco contagioso



Figura 1.4: Lesioni da mollusco contagioso [65]

Il mollusco contagioso é un'infezione virale che colpisce la cute e le mucose. L'agente eziologico é un poxvirus, il *molluscum contagiosum virus*. La trasmissione avviene per contatto diretto: attraverso contatto pelle a pelle con una persona infetta come in caso di rapporti sessuali, per autoinoculazione o tramite materiale contaminato. [66] A livello clinico é caratterizzato da gruppi di papule centralmente ombelicate a superficie liscia, rosa con aspetto cereo o perlaceo, a forma di cupola e di diametro compreso tra 2 e 5 mm. (Figura 1.4) Le lesioni possono comparire su qualunque superficie cutanea, raramente a livello delle regioni palmo-plantari, piú comunemente compaiono su viso, tronco e arti nei bambini, su pube, pene o vulva negli adulti. Se presenti, i sintomi possono includere prurito o dolore. La diagnosi di mollusco contagioso si basa sull'aspetto clinico caratteristico delle lesioni. Il trattamento puó essere considerato per motivi estetici o per prevenire la trasmissione e l'autoinoculazione in altre zone. I trattamenti possibili includono approcci meccanici (crioterapia, curettage, laserterapia), chimici (Cantaridina, Idrossido di potassio, Podofillotossina, Perossido benzoico, Tretinoina, Acido tricloroacetico, Acido lattico, Acido glicolico, Acido salicilico), immunomodulatori (Imiquimod, Interferone alfa, Cimetidina) e antivirali (Cidofovir). [67]

1.10 Vaiolo delle scimmie

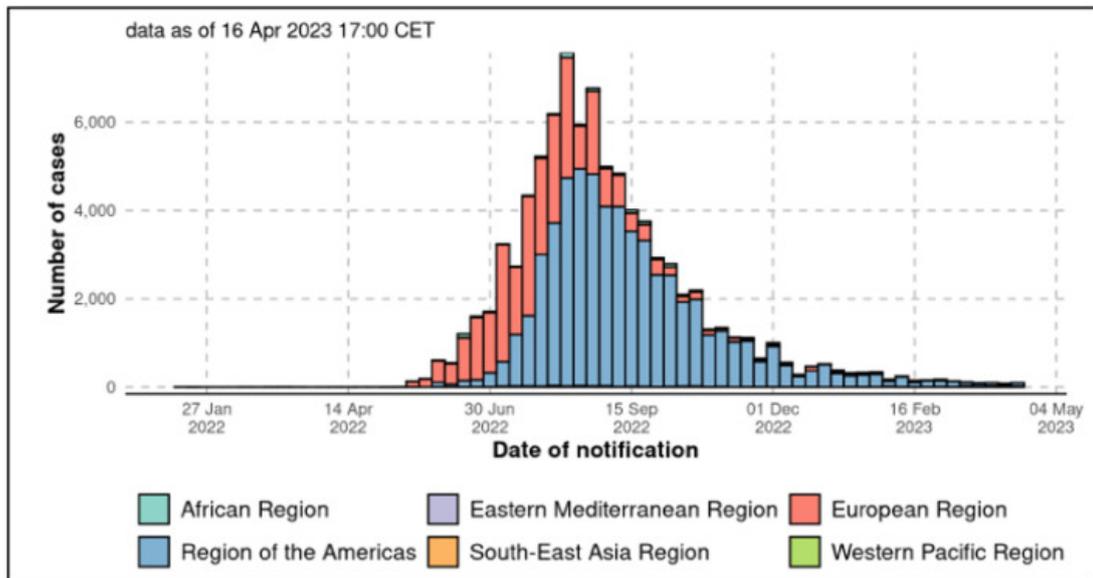


Figura 1.5: Curva epidemica che mostra i casi di Mpox riportati fino al 16 aprile 2023 [68]

Il vaiolo delle scimmie (Mpox) é una malattia infettiva zoonotica causata dal virus monkeypox (MPXV), é un virus a DNA a doppio filamento appartenente alla famiglia Poxviridae, genere Orthopoxvirus. Sono stati caratterizzati due cladi genetici distinti del MPXV: il Clade I, in precedenza noto come clade dell’Africa centrale nel bacino del Congo, e il Clade II, precedentemente identificato come clade dell’Africa occidentale. Il Clade II é ulteriormente suddiviso in Clade IIa e IIb. Il Clade I si caratterizza per una maggiore severitá clinica, una piú elevata trasmissibilitá interumana e una letalitá piú marcata. [69] MPXV é una delle 4 specie di Orthopoxvirus patogene per gli esseri umani oltre a il variola major virus (VARV), l’agente causale del vaiolo, il variola minor virus e il cowpox virus (CPXV). Dopo l’eradicazione del vaiolo nel 1980 e la conseguente cessazione della vaccinazione antivaiolosa, MPXV é emerso come il piú rilevante Orthopoxvirus in termini di potenziale impatto sulla salute pubblica. [70]

1.10.1 Epidemiologia



Figura 1.6: Distribuzione regionale dei casi confermati di infezione da MPXV fino a luglio 2022 [71]

A partire dal maggio 2022, si sono verificati per la prima volta casi e catene prolungate di trasmissione di MPXV in Paesi non endemici, senza connessioni epidemiologiche dirette o immediate con regioni dell’Africa occidentale o centrale, come per esempio viaggi o importazioni di mammiferi. Il 23 luglio 2022, l’OMS ha dichiarato il Vaiolo delle scimmie ”Emergenza di salute pubblica internazionale” (PHEIC - Public Emergency of International Concern) e tale stato di emergenza é rimasto in vigore fino all’11 maggio 2023. [70] A livello mondiale, dal 1 gennaio 2022 al 24 aprile 2023, sono stati segnalati 87.113 casi di MPXV confermati in laboratorio, inclusi 130 decessi, da 111 Stati membri in tutte e sei le regioni dell’OMS. (Figura 1.5) (Figura 1.6) [72] [73] Fino al 3 maggio 2023 nella Regione Europea dell’OMS sono stati identificati in totale 25.887 casi da 45 Paesi. In Italia invece, in totale, alla data del 19 maggio 2023 sono stati segnalati 957 casi

confermati, di cui 943 maschi e 14 femmine. L'età mediana dei casi é stata 37 anni con pazienti di età compresa tra i 14 e i 71 anni. [74]

1.10.2 Trasmissione

Nei Paesi endemici, la trasmissione dell'Mpox avviene prevalentemente da animale a uomo attraverso il contatto diretto con animali infetti, spesso durante attività come la caccia, la cattura e la lavorazione di animali infetti o delle loro parti e fluidi. I piccoli mammiferi possono essere portatori del virus, talvolta senza manifestare sintomi apparenti, mentre i primati non umani possono ammalarsi e mostrare segni della malattia simili a quelli negli esseri umani. Al momento, i serbatoi naturali del virus nelle aree endemiche non sono ancora noti. [75] La trasmissione da persona a persona invece avviene attraverso il contatto ravvicinato con soggetti infetti. Tale contatto può avvenire faccia a faccia tramite goccioline o aerosol come per esempio quando si parla con qualcuno a corto raggio, pelle a pelle con contatto fisico diretto o attraverso attività sessuale vaginale o anale, bocca a bocca tramite i baci oppure attraverso contatto bocca-pelle come nel caso di pratiche di sesso orale o baci sulla pelle. Nel corso della pandemia globale iniziata nel 2022, la modalità predominante di diffusione del virus é stata attraverso il contatto sessuale e ha colpito principalmente omosessuali, bisessuali e MSM. [76] L'individuo affetto da MPXV é considerato contagioso fino alla caduta delle croste e alla formazione di un nuovo strato cutaneo. Inoltre, é essenziale che tutte le lesioni siano integralmente guarite e ciò richiede un periodo che generalmente va dalle 2 alle 4 settimane. É anche possibile che il virus persista per un certo periodo su indumenti, biancheria, asciugamani, oggetti, dispositivi elettronici e superfici che sono state toccate da una persona affetta da MPXV. Coloro che toccano questi oggetti potrebbero contrarre l'infezione, soprattutto se presentano tagli o abrasioni, o se si toccano gli occhi, il naso, la bocca o altre membrane mucose senza prima aver lavato le mani. Per prevenire questo tipo di trasmissione,

é consigliato pulire e disinfettare le superfici e gli oggetti, oltre a lavarsi le mani dopo aver toccato elementi potenzialmente contaminati. Il virus puó anche essere trasmesso da madre affetta al feto durante la gravidanza oppure durante o dopo il parto attraverso il contatto con le lesioni o tramite droplets. [77] [78]

1.10.3 Sintomatologia

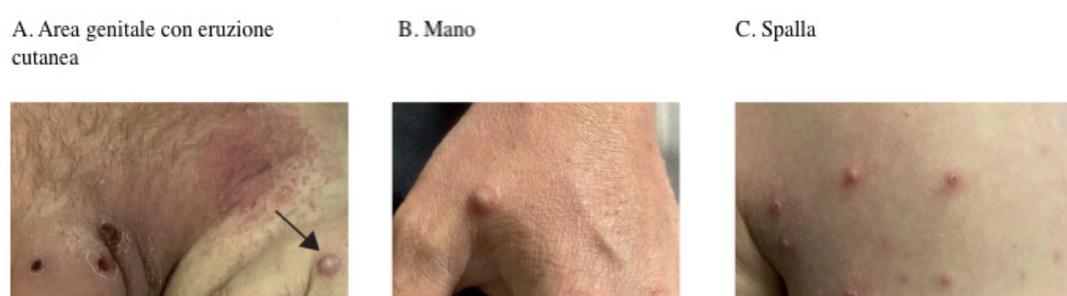


Figura 1.7: Lesioni in persone affette da MPXV 11 giorni dopo l'inizio dei sintomi [79]

L'infezione da MPXV é solitamente una malattia autolimitante che si risolve nel giro di 2-4 settimane. Ci sono però individui che possono sviluppare malattie piú gravi, richiedendo anche un ricovero ospedaliero. Le categorie piú suscettibili includono le donne in gravidanza, i bambini e le persone immunocompromesse, compresi coloro con infezione da HIV non trattata e avanzata. [80] Dopo un periodo di incubazione che oscilla tra 5 e 21 giorni, in genere compreso tra 6 e 13 giorni, la malattia presenta comunemente le seguenti fasi: [81]

Fase Prodromica (0-5 giorni): é caratterizzata da febbre, intensa cefalea (generalizzata o frontale), linfadenopatia, mal di schiena, mialgia e notevole astenia. Un elemento distintivo del Vaiolo delle scimmie rispetto ad altre malattie inizialmente simili, come la varicella, é la presenza di linfadenopatia. [82]

Eruzione Cutanea (entro 1-3 giorni dalla comparsa della febbre): si sviluppa un'eruzione cutanea che coinvolge nel 95% dei casi il viso e altre parti del corpo, in particolare le sedi di inoculazione oltre alle estremitá, inclusi i palmi delle mani

e la pianta dei piedi. Possono essere coinvolte anche le mucose orali (nel 70% dei casi) e le congiuntive (20%). (Figura 1.7). Il coinvolgimento oculare può causare ulcere corneali e cecità. L'eruzione cutanea progredisce tipicamente da macule a papule, vescicole, pustole e infine croste. Il numero di lesioni può variare da poche a diverse migliaia. A differenza della varicella, le lesioni nelle persone affette da MPXV sono generalmente uniformi nelle dimensioni e nello stadio maturativo in base alla localizzazione anatomica. [83] [84]

Nell'epidemia globale del 2022, sono state evidenziate alcune variazioni nel periodo di incubazione con alcuni casi di periodi più brevi, compresi tra 2 e 4 giorni. Inoltre, si sono verificati quadri clinici atipici che differiscono in alcuni aspetti rispetto a quanto comunemente osservato negli epidemie passate di Mpox nei Paesi endemici. I sintomi prodromici che precedono l'eruzione cutanea risultano assenti in quasi il 50% dei casi. Le manifestazioni atipiche hanno incluso la comparsa di lesioni genitali come primo sintomo, senza una fase prodromica, e lesioni prevalentemente anogenitali o orofaringee con o senza febbre o sintomi sistemici. In alcuni casi, le manifestazioni cliniche si sono limitate alla comparsa di una singola lesione (cutanea, anogenitale o orofaringea). Sono stati inoltre riportati casi subclinici e asintomatici. [70] Le complicanze tipiche dell'infezione da MPXV possono comprendere infezioni batteriche secondarie, broncopneumonia, sepsi, encefalite e infezione corneale con conseguente perdita della vista. Complicanze genitali, perianali e orali sono state anch'esse descritte, tra cui proctite e tonsillite. Non sono state osservate differenze nei sintomi di presentazione della malattia tra individui HIV positivi e HIV negativi. [85] [86]

1.10.4 Diagnosi

Di fronte ad un caso sospetto di infezione da MPXV è necessario raccogliere campioni biologici provenienti dalle lesioni cutanee e tamponi, faringei o da altre sedi corporee, al fine di eseguire test di amplificazione degli acidi nucleici, come

la reazione a catena della polimerasi (PCR) che risulta ad oggi l'unico test di laboratorio per la conferma della diagnosi, data la sua alta specificità e sensibilità. [87] [88]

1.10.5 Terapia

Nella maggior parte dei casi il Mpox si presenta come una malattia lieve e autolimitante, spesso gestibile con cure di supporto. Nei casi di malattia grave, come nei pazienti immunocompromessi, pediatrici, nelle donne in gravidanza e in allattamento o in caso di lesioni complesse e quando esse compaiono vicino alla bocca, agli occhi e ai genitali sono disponibili trattamenti con antivirali, come ad esempio Tecovirimat, Brincidofovir, Cidofovir e Vaccinia immune globulin (VIG). [89] Per la prevenzione del Mpox è disponibile il vaccino MVA-BN, prodotto dall'azienda Bavarian Nordic, un vaccino di terza generazione contro il vaiolo, basato su un virus vivo attenuato non replicante modificato (ceppo di Ankara). [74] Per evitare la diffusione del Mpox ad altre persone, chi è affetto dovrebbe isolarsi a casa, o in ospedale se necessario, per tutto il periodo infettivo, che va dall'inizio dei sintomi fino alla completa guarigione delle lesioni e alla caduta delle croste. Coprire le lesioni e indossare una mascherina quando si è in presenza di altre persone può aiutare a prevenire la diffusione dell'infezione. L'uso del preservativo durante i rapporti sessuali contribuisce a ridurre il rischio di contrarre il MPXV, anche se non impedisce completamente la diffusione attraverso il contatto pelle a pelle o da bocca a pelle. (Figura 1.8) [68] [70]

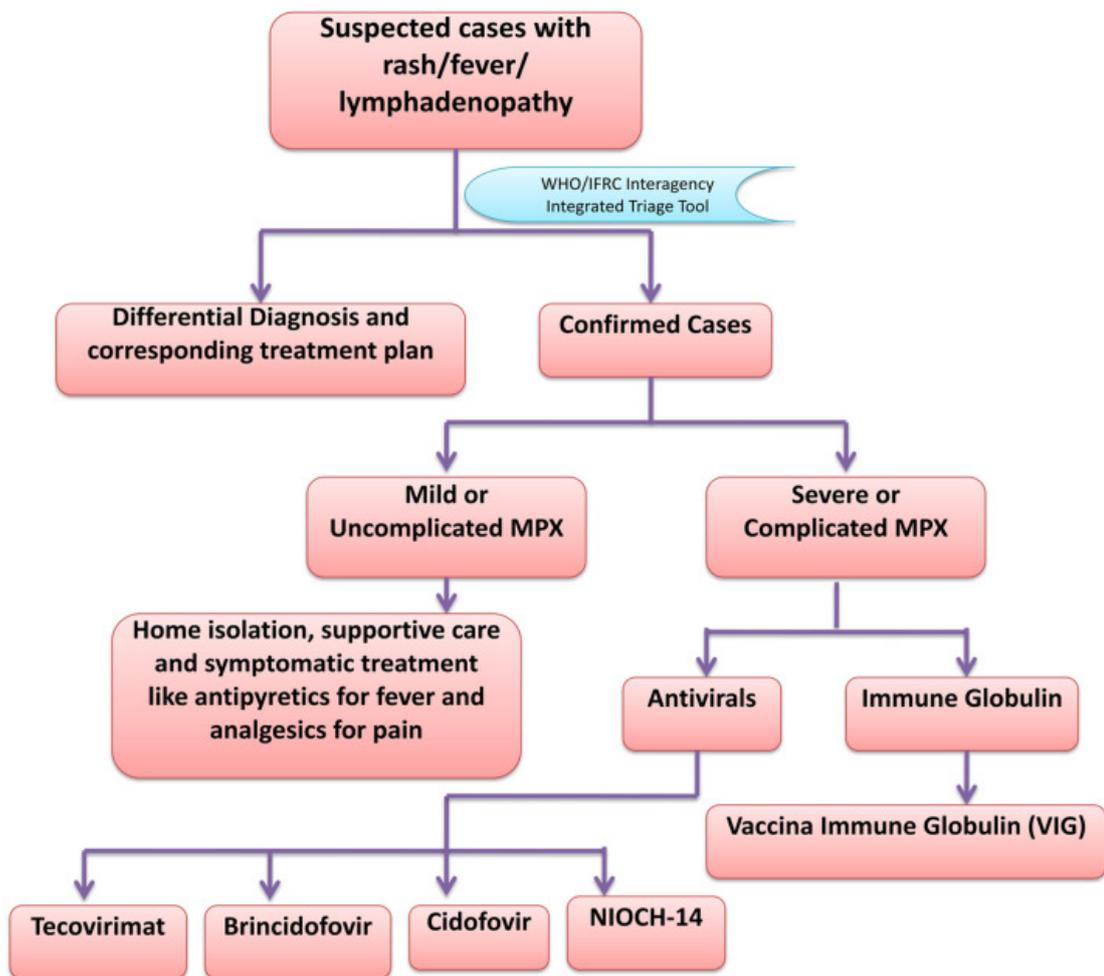


Figura 1.8: Panoramica sulla gestione dei casi sospetti di MPXV [68]

1.11 Tricomoniasi genitale

La tricomoniasi genitale é l'infezione sessualmente trasmessa piú comune al mondo, causata da *Trichomonas vaginalis*, un protozoo flagellato di forma ovoidale. Si diffonde principalmente per via sessuale tramite rapporti vaginali, anali o orali, ma esiste anche la possibilitá di contrarre l'infezione mediante lo scambio di biancheria, asciugamani e giocattoli sessuali. Anche se la trasmissione perinatale é rara sono stati segnalati casi di tricomoniasi nei neonati di sesso femminile durante il passaggio nel canale del parto, caratterizzati da infezioni del tratto urinario e vaginale.

A livello clinico, il periodo di incubazione varia da 4 a 21 giorni. Negli uomini, l'infezione si presenta con un'uretrite sierosa, molto raramente muco-purulenta. Nelle donne invece i sintomi includono una leucorrea sierosa o verdastra, indicativa di cervico-vaginite. Tuttavia, nel 10-50% dei casi, la tricomoniasi decorre in maniera asintomatica.

La diagnosi si basa sulla ricerca di *Trichomonas* nelle secrezioni mediante esame microscopico diretto, preferibilmente in campo oscuro, che consente il riconoscimento del protozoo. Altrimenti, si puó ricorrere alla metodica di amplificazione degli acidi nucleici.

La terapia prevede l'uso del Metronidazolo o Tinidazolo. I partner sessuali devono essere ugualmente trattati ed é indicata l'astensione dai rapporti sessuali per tutta la durata della terapia. [90]

Capitolo 2

Obiettivo dello studio

É stato condotto uno studio retrospettivo di tipo osservazionale, volto all'analisi della nuova epidemia di Mpox del 2022, manifestatasi in paesi ove tale patogeno non é endemico. L'analisi ha riguardato gli aspetti epidemiologici e clinici della suddetta epidemia.

L'obiettivo primario dello studio é stato quello di condurre tale analisi circa la situazione epidemiologica italiana sull'infezione da MPXV, analizzando:

- le caratteristiche demografiche delle persone affette;
- le manifestazioni cliniche e laboratoristiche, tra cui la tipologia e la localizzazione delle lesioni cutanee;
- le abitudini sessuali e l'orientamento;
- le infezioni da HIV, analizzando anche il numero di pazienti HIV negativi utilizzatori di PrEP;
- le eventuali altre IST a cui MPXV é associata;
- le precedenti IST di cui sono stati affetti i pazienti;
- i pazienti vaccinati contro il vaiolo (Smallpox vaccine);

- i viaggi all'estero effettuati;
- il numero di pazienti ospedalizzati;
- l'outcome.

L'obiettivo secondario dello studio é stato quello di comparare i dati epidemiologici sull'infezione da MPXV riscontrati in Italia con quelli raccolti negli altri principali centri di diffusione di tale virus nell'Europa Occidentale, nello specifico: Francia, Spagna, Germania e Regno Unito.

Capitolo 3

Materiali e metodi

Sono stati raccolti 8 studi in letteratura provenienti da 8 centri ospedalieri e universitari di diverse città italiane, nello specifico:

- IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova;
- Azienda USL Toscana Nord Ovest (Lucca);
- Fondazione IRCCS Cá Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano;
- ASST Fatebenefratelli Sacco di Milano;
- IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano;
- Ospedale Piero Palagi di Firenze;
- IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna - Policlinico di Sant'Orsola;
- Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma.

A questi sono stati inoltre aggiunti 2 studi multicentrici coinvolgenti piú strutture ospedaliere e universitarie presenti sul territorio italiano. Tutti i dati raccolti sono stati unificati ed é stata eseguita una media statistica per ciascuna delle caratteristiche indicate precedentemente nel capitolo 2 quindi:

- le caratteristiche demografiche delle persone affette;
- le manifestazioni cliniche e laboratoristiche, tra cui la tipologia e la localizzazione delle lesioni cutanee;
- le abitudini sessuali e l'orientamento;
- le infezioni da HIV, analizzando anche il numero di pazienti HIV negativi utilizzatori di PrEP;
- le eventuali altre IST a cui MPXV é associata;
- le precedenti IST di cui sono stati affetti i pazienti;
- i pazienti vaccinati contro il vaiolo (Smallpox vaccine);
- i viaggi all'estero effettuati dai pazienti di recente;
- il numero di pazienti ospedalizzati;
- l'outcome.

In letteratura straniera sono stati analizzati 4 studi provenienti da diversi centri universitari e ospedalieri dell'Europa Occidentale prendendo in considerazione Francia, Germania, Spagna e Regno Unito. Anche in questo caso i dati sono stati unificati e trattati con il medesimo approccio statistico utilizzato per i dati raccolti in Italia.

Infine i risultati ottenuti dall'analisi statistica dei dati italiani sono stati comparati con quelli emersi dallo studio statistico effettuato sui dati raccolti in Europa Occidentale.

Capitolo 4

Risultati

4.1 Legenda pubblicazioni studi italiani

- **Studio I:** Ciccarese, Giulia et al. "Monkeypox outbreak in Genoa, Italy: Clinical, laboratory, histopathologic features, management, and outcome of the infected patients." *Journal of medical virology* vol. 95,2 (2023): e28560. doi:10.1002/jmv.28560
- **Studio II:** Bassi, Andrea et al. "Human monkeypox Italian locoregional small cluster." *Travel medicine and infectious disease* vol. 50 (2022): 102471. doi:10.1016/j.tmaid.2022.102471
- **Studio III:** Carugno, Andrea et al. "Clinical-epidemiological aspects of the Monkeypox 2022 epidemic: A multicentre study by the Italian SIDeMaST Group of Sexually Transmitted, Infectious and Tropical Diseases." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* vol. 37,11 (2023): e1277-e1279. doi:10.1111/jdv.19265
- **Studio IV:** Aromolo, Italo F et al. "Clinical spectrum of human monkeypox: An Italian single-centre case series." *Journal of the European Acade-*

my of Dermatology and Venereology : JEADV vol. 37,3 (2023): e368-e371.
doi:10.1111/jdv.18612

- **Studio V:** Moschese, Davide et al. "Natural history of human Monkeypox in individuals attending a sexual health clinic in Milan, Italy." *The Journal of infection* vol. 86,1 (2023): e18-e20. doi:10.1016/j.jinf.2022.08.019
- **Studio VI:** Candela, Caterina et al. "Human Monkeypox Experience in a Tertiary Level Hospital in Milan, Italy, between May and October 2022: Epidemiological Features and Clinical Characteristics." *Viruses* vol. 15,3 667. 2 Mar. 2023, doi:10.3390/v15030667
- **Studio VII:** Pisano, Luigi et al. "Response to 'Clinical spectrum of human monkeypox: An Italian single-centre case series'. The experience of an STD Centre in Florence." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* vol. 37,6 (2023): e723-e725. doi:10.1111/jdv.18862
- **Studio VIII:** Gaspari, Valeria et al. "Monkeypox Outbreak 2022: Clinical and Virological Features of 30 Patients at the Sexually Transmitted Diseases Centre of Sant' Orsola Hospital, Bologna, Northeastern Italy." *Journal of clinical microbiology* vol. 61,1 (2023): e0136522. doi:10.1128/jcm.01365-22
- **Studio IX:** Antinori, Andrea et al. "Epidemiological, clinical and virological characteristics of four cases of monkeypox support transmission through sexual contact, Italy, May 2022." *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* vol. 27,22 (2022): 2200421. doi:10.2807/1560-7917.ES.2022.27.22.2200421
- **Studio X:** Salvo, Pierluigi Francesco et al. "Clinical presentation of human monkeypox virus infection during the 2022 outbreak: descriptive case series from a large italian Research Hospital." *Virology journal* vol. 20,1 214. 18 Sep. 2023, doi:10.1186/s12985-023-02178-w

4.2 Studi italiani

Dalla raccolta dei dati dei 10 studi italiani sono stati analizzati 289 pazienti.

4.2.1 Dati demografici

Pubblicazioni analizzate con dettagli demografici					
Pubblicazione	Periodo	Pazienti	Etá media	M	F
I. Genova	Luglio-Agosto 2022	16	37	16 (100%)	/
II. Toscana	Luglio 2022	5	40	5 (100%)	/
III. Multicentro	Maggio-Nov 2022	34	35	34 (100%)	/
IV. Milano	Giugno 2022	6	37	6 (100%)	/
V. Milano	Maggio-Luglio 2022	32	38	32 (100%)	/
VI. Milano	Maggio-Ottobre 2022	140	37	137 (98%)	3 (2%)
VII. Firenze	Giugno-Sett 2022	6	45,5	6 (100%)	/
VIII. Bologna	Giugno-Agosto 2022	30	37,5	30 (100%)	/
IX. Multicentro	Maggio 2022	4	30	4 (100%)	/
X. Roma	Maggio-Agosto 2022	16	41,5	16 (100%)	/
TOTALE		289		286 (99%)	3 (1%)

Tabella 4.1: Pubblicazioni analizzate con dettagli demografici

L'etá media dei 289 pazienti analizzati é di 37,9 anni (range 19-69 anni).

Su 289 pazienti analizzati, 286 sono maschi (99%) e soltanto 3 sono femmine (1%). (Tabella 4.1)

4.2.2 Orientamento sessuale e abitudini

Orientamento sessuale			
Pubblicazione	MSM	Bisessuale	Eterosessuale
I. Genova	14 (87,5%)	2 (12,5%)	/
II. Toscana	5 (100%)	/	/
III. Multicentro	30 (88,2%)	N/A	N/A
IV. Milano	6 (100%)	/	/
V. Milano	32 (100%)	/	/
VI. Milano	134 (95,7%)	N/A	N/A
VII. Firenze	6 (100%)	/	/
VIII. Bologna	30 (100%)	/	/
IX. Multicentro	4 (100%)	/	/
X. Roma	16 (100%)	/	/
TOTALE	277/289 (95,8%)	2/115 (1,7%)	/

Tabella 4.2: Orientamento sessuale

Su 289 pazienti 277 (95,8%) si sono dichiarati MSM. Su 115 che hanno riferito il dato, 2 (1,7%) si sono dichiarati bisessuali e nessuno eterosessuale. (Tabella 4.2)

Dei 115 pazienti che hanno riportato il dato, 111 hanno avuto un recente contatto sessuale con qualcuno, quindi il 96,5% dei pazienti.

4.2.3 HIV

HIV status				
Pubblicazione	Tot pazienti	HIV+	HIV-	PrEP
I. Genova	16	3 (18,8%)	13 (81,2%)	4 (30,8%)
II. Toscana	5	2 (40%)	2 (40%)	N/A
III. Multicentro	34	5 (14,7%)	29 (85,3%)	8 (27,6%)
IV. Milano	6	1 (16,7%)	5 (83,3%)	N/A
V. Milano	32	17 (53,1%)	15 (46,9%)	8 (53,3%)
VI. Milano	140	66 (47,1%)	74 (52,9%)	43 (58,1%)
VII. Milano	6	3 (50%)	3 (50%)	N/A
VIII. Bologna	30	12 (40%)	18 (60%)	4 (22,2%)
IX. Multicentro	4	2 (50%)	2 (50%)	2 (100%)
X. Roma	16	9 (56,2%)	7 (43,8%)	3 (42,9%)
TOTALE	289	120 (41,7%)	168 (58,3%)	72/158 (45,6%)

Tabella 4.3: HIV status

Su 288 pazienti analizzati 120 sono HIV positivi (41,7%) mentre 168 sono HIV negativi (58,3%); tra quest'ultimi, di quelli di cui sono disponibili i dati, il 45,6% utilizzano la profilassi pre-esposizione (72/158). (Tabella 4.3)

4.2.4 IST concomitanti

Su 242 pazienti sono state riscontrate 94 diagnosi di un'altra IST concomitante oltre all'HIV tra cui: (Tabella 4.4)

- 28/242 diagnosi di *N. gonorrhoeae* (11,6%)
- 21/242 di Sifilide (8,7%)
- 16/242 da *C. trachomatis* (6,6%)
- 11/242 da HCV (4,5%)
- 5/242 da HPV (2,1%)
- 4/242 da *U. urealyticum* (1,7%)
- 3/242 da *M. genitalium* (1,2%)
- 2/242 da *M. hominis* (0,8%)
- 2/242 da HSV (0,8%)
- 1/242 da HBV (0,4%)
- 1/242 da VZV (0,4%)

Nel V studio, 7 dei 32 pazienti (21,9%) analizzati hanno riferito di avere una IST concomitante senza però specificare di quale si tratta.

IST concomitanti											
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	TOT
N. gonorrhoeae	3 (18,8%)		5 (14,7%)	/		18 (12,9%)		2 (6,7%)		/	28 (11,6%)
Sifilide	1 (6,3%)		3 (8,8%)	/		14 (10,0%)		2 (6,7%)		1 (6,3%)	21 (8,7%)
C. trachomatis	1 (6,3%)		3 (8,8%)	/		12 (8,6%)		/		/	16 (6,6%)
HBV	/		/	/		1 (0,7%)		/		/	1 (0,4%)
HCV	/		/	1 (16,7%)		10 (7,1%)		/		/	11 (4,5%)
HPV	5 (31,3%)	N/A	/	/	N/A	/	N/A	/	N/A	/	5 (2,1%)
HSV	/		1 (2,9%)	/		/	N/A	/	N/A	/	5 (2,1%)
U. urealyticum	4 (25,0%)		/	/		/		/		/	4 (1,7%)
M. genitalium	3 (18,8%)		/	/		/		/		/	3 (1,2%)
M. hominis	2 (12,5%)		/	/		/		/		/	2 (0,8%)
VZV	/		1 (2,9%)	/		/		/		/	1 (0,4%)

Tabella 4.4: IST concomitanti

4.2.5 Precedenti IST

Per quanto riguarda invece le precedenti IST oltre all'HIV, su un campione di 172 pazienti analizzati sono state specificate 195 diagnosi tra cui: (Tabella 4.5)

- 76/172 da Sifilide (44,2%)
- 62/172 affetti da *N. gonorrhoeae* (36,0%)
- 52/172 da *C. trachomatis* (30,2%)
- 2/172 da HCV (1,2%)
- 2/172 da HBV (1,2%)
- 1/172 da HAV (0,6%)

Nel III, V e VIII studio 64 pazienti (66,7%), su un totale di 96, hanno riferito di aver avuto una precedente IST senza però specificare quale.

Precedenti IST											
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	TOT
N. gonorrhoeae				1 (16,7%)		60 (42,9%)	1 (16,7%)		/	/	62 (36,0%)
Sifilide				3 (50,0%)		67 (47,9%)	3 (50,0%)		3 (75,0%)	/	76 (44,2%)
C. trachomatis	N/A	N/A	N/A	/	N/A	51 (36,4%)	1 (16,7%)	N/A	/	/	52 (30,2%)
HBV				/		/	/		1 (25,0%)	1 (6,3%)	2 (1,2%)
HCV				/		/	1 (16,7%)		1 (25,0%)	/	2 (1,2%)
HAV				/		/	/		1 (25,0%)	/	1 (0,6%)

Tabella 4.5: Precedenti IST

4.2.6 Contatti con persone affette da MPXV

59 pazienti dei 202 (29,2%) che hanno riferito il dato, hanno avuto un contatto diretto con persone con confermata diagnosi di infezione da MPXV.

4.2.7 Sintomi sistemici in persone affette da MPXV

Per quanto riguarda l'infezione da MPXV, tra i 273 pazienti su 289 intervistati sui sintomi sistemici associati a MPXV, sono stati riportati i seguenti sintomi: (Tabella 4.6)

- 159/273 casi di linfadenopatia (58,2%)
- 159/273 casi di febbre (58,2%)
- 41/273 casi di faringodinia (15%)
- 34/273 casi di intensa astenia (12,5%)
- 29/273 casi di mialgia (10,6%)
- 5/273 casi di cefalea (1,8%)
- 1/273 caso di malessere (0,4%)

Nello studio I, 6 pazienti su 6 (100%) hanno riferito di avere avuto sintomi sistemici associati all'infezione da MPXV, senza però specificare quali.

Sintomi sistemici											
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	TOT
Linfoadenopatia		5 (100,0%)	19 (55,9%)	4 (66,7%)	18 (56,3%)	80 (57,1%)	6 (100,0%)	21 (70,0%)	/	6 (37,5%)	159 (58,2%)
Febbre		3 (60,0%)	24 (70,6%)	3 (50,0%)	24 (75,0%)	82 (58,6%)	3 (50,0%)	10 (33,3%)	2 (50,0%)	8 (50,0%)	159 (58,2%)
Faringodinia		/	1 (16,7%)	/	/	31 (22,1%)	2 (33,3%)	6 (20,0%)	/	1 (6,3%)	41 (15,0%)
Astenia	N/A	/	10 (29,4%)	5 (83,3%)	/	/	2 (33,3%)	17 (56,7%)	/	/	34 (12,5%)
Mialgia		2 (40,0%)	6 (17,6%)	2 (33,3%)	/	/	1 (16,7%)	17 (56,7%)	1 (25,0%)	/	29 (10,6%)
Cefalea		1 (20,0%)	3 (8,8%)	1 (16,7%)	/	/	/	/	/	/	5 (1,8%)
Malessere		/	/	/	/	/	1 (16,7%)	/	/	/	1 (0,4%)

Tabella 4.6: Sintomi sistemici

4.2.8 Lesioni cutanee in persone affette da MPXV

Su 289 pazienti, 255 (88,2%) hanno presentato lesioni cutanee.

Negli studi analizzati, per quanto riguarda le tipologie di lesioni cutanee, sono presenti i dati di 65 pazienti che hanno manifestato: (Tabella 4.7)

- 43/65 papule-pustole (66,2%)
- 32/65 vescicole (49,2%)
- 31/65 ulcere (47,7%)
- 7/65 enantema (10,8%)
- 3/65 croste (4,6%)
- 2/65 eritema diffuso (3,1%)
- 2/65 foruncoli orticarioidi (3,1%)
- 1/65 petecchie (1,5%)

Riguardo la localizzazione delle lesioni cutanee i 289 pazienti analizzati hanno presentato lesioni in diverse regioni del corpo tra cui: (Tabella 4.8)

- 142/289 a livello genitale (49,1%)
- 105/289 a livello anale e perianale (36,3%)
- 70/289 a livello del volto, quindi anche orale e periorale (24,2%)
- 38/289 a livello del tronco (13,1%)
- 34/289 a livello delle gambe (11,8%)
- 30/289 a livello delle braccia (10,4%)
- 11/289 a livello delle mani (3,8%)
- 4/289 a livello dell'intero corpo (1,4%)

Tipologie lesioni cutanee											
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	TOT
Papule-pustole	6 (42,9%)	2 (40,0%)	24 (70,6%)	6 (100,0%)			5 (83,3%)				43 (66,2%)
Vescicole	10 (71,4%)	1 (20,0%)	21 (61,8%)	/			/				32 (49,2%)
Ulcere	88 (57,1%)	/	19 (55,9%)	1 (16,7%)			3 (50,0%)				31 (47,7%)
Enantema	7 (50,0%)	/	/	/	N/A	N/A	/	N/A	N/A	N/A	7 (10,8%)
Croste	1 (7,1%)	1 (20,0%)	1 (2,9%)	/			/				3 (4,6%)
Eritema diffuso	/	/	1 (2,9%)	1 (16,7%)			/				2 (3,1%)
Foruncoli	1 (7,1%)	/	1 (2,9%)	/			/				2 (3,1%)
Petecchie	/	/	1 (2,9%)	/			/				1 (1,5%)

Tabella 4.7: Tipologie lesioni cutanee

Localizzazione lesioni cutanee											
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	TOT
Genitale	5 (31,3%)	5 (100,0%)	16 (47,1%)	5 (83,3%)	15 (46,9%)	59 (42,1%)	4 (66,7%)	25 (83,3%)	3 (75,0%)	5 (31,3%)	142 (49,1%)
Anale	8 (50,0%)	1 (20,0%)	12 (35,3%)	2 (33,3%)	18 (56,3%)	47 (33,6%)	/	8 (26,7%)	2 (50,0%)	7 (43,8%)	105 (36,3%)
Volto	2 (12,5%)	1 (20,0%)	13 (38,2%)	3 (50,0%)	3 (9,4%)	36 (25,7%)	3 (50,0%)	6 (20,0%)	1 (25,0%)	2 (12,5%)	70 (24,2%)
Tronco	4 (25,0%)	/	15 (44,1%)	/	/	/	1 (16,7%)	9 (30,0%)	2 (50,0%)	7 (43,8%)	38 (13,1%)
Braccia	1 (6,3%)	/	15 (44,1%)	/	/	/	/	3 (10,0%)	1 (25,0%)	10 (62,5%)	30 (10,4%)
Gambe	2 (12,5%)	1 (20,0%)	15 (44,1%)	2 (33,3%)	/	/	/	1 (3,3%)	3 (75,0%)	10 (62,5%)	34 (11,8%)
Mani	1 (6,3%)	/	/	4 (66,7%)	/	/	1 (16,7%)	4 (13,3%)	1 (25,0%)	/	11 (3,8%)
Corpo intero	3 (18,8%)	/	/	/	/	/	1 (16,7%)	/	/	/	4 (1,4%)

Tabella 4.8: Localizzazione lesioni cutanee

4.2.9 Viaggi all'estero

Su 243 pazienti, di cui sono stati riferiti i dati, 60 (24,7%) hanno dichiarato di aver effettuato dei viaggi all'estero nelle settimane precedenti all'infezione da MPXV.

4.2.10 Smallpox vaccine

Tra i dati relativi a 284 pazienti, risulta che 44 di essi (15,5%) sono stati vaccinati contro il vaiolo (Smallpox vaccine).

4.2.11 Outcome

Ospedalizzazione		
Pubblicazione	Tot pazienti	Ricoveri
I. Genova	16	4 (100%)
II. Toscana	5	/
III. Multicentro	34	1 (2,9%)
IV. Milano	6	/
V. Milano	32	4 (12,5%)
VI. Milano	140	9 (6,4%)
VII. Firenze	/	N/A
VIII. Bologna	30	4 (13,3%)
IX. Multicentro	4	4 (100%)
X. Roma	16	/
TOTALE	283	26 (9,2%)

Tabella 4.9: Ospedalizzazione

Tra i 283 pazienti, per i quali sono stati registrati i dati, si sono verificati 26 (9,2%) ricoveri ospedalieri a causa dell'infezione da MPXV. (Tabella 4.9)

3 pazienti (1,6%) su 192 hanno presentato delle cicatrici come esiti delle lesioni causate da MPXV. I restanti 189/192 (98,4%) sono guariti senza esiti di cicatrici.

Nessuno dei 192 pazienti che hanno riportato i dati sull'outcome é andato incontro a morte.

4.3 Legenda pubblicazioni studi Europa Occidentale

- **Studio I:** Mailhe, Morgane et al. "Clinical characteristics of ambulatory and hospitalized patients with monkeypox virus infection: an observational cohort study." *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* vol. 29,2 (2023): 233-239. doi:10.1016/j.cmi.2022.08.012
- **Studio II:** Patel, Aatish et al. "Clinical features and novel presentations of human monkeypox in a central London centre during the 2022 outbreak: descriptive case series." *BMJ (Clinical research ed.)* vol. 378 e072410. 28 Jul. 2022, doi:10.1136/bmj-2022-072410
- **Studio III:** Inigo Martinez, Jesus et al. "Monkeypox outbreak predominantly affecting men who have sex with men, Madrid, Spain, 26 April to 16 June 2022." *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* vol. 27,27 (2022): 2200471. doi:10.2807/1560-7917.ES.2022.27.27.2200471
- **Studio IV:** Hoffmann, Christian et al. "Monkeypox in Germany." *Deutsches Arzteblatt international* vol. 119,33-34 (2022): 551-557. doi:10.3238/arztebl.m2022.0287

4.4 Studi Europa Occidentale

Dalla raccolta dei dati di 4 studi dell'Europa Occidentale, in particolare uno studio francese, uno spagnolo, uno tedesco e uno britannico sono stati analizzati 1270 pazienti.

4.4.1 Dati demografici

Pubblicazioni analizzate con dettagli demografici					
Pubblicazione	Periodo	Pazienti	Etá media	M	F
I. Parigi	Maggio-Luglio 2022	264	35	262 (99,2%)	2 (0,8%)
II. Londra	Maggio-Luglio 2022	197	38	197 (100%)	/
III. Madrid	Aprile-Giugno 2022	508	35	503 (99%)	5 (1,0%)
IV. Germania	Maggio-Giugno 2022	301	39	301 (100%)	/
TOTALE		1270		1263 (99,4%)	7 (0,6%)

Tabella 4.10: Pubblicazioni analizzate con dettagli demografici

L'età media dei 1270 pazienti analizzati é di 36,8 anni (range 18-67 anni). Tra questi, 1263, pari al 99,4% sono maschi e 7 sono femmine (0,6%). (Tabella 4.10)

4.4.2 Orientamento sessuale e abitudini

Orientamento sessuale		
Pubblicazione	Numero pazienti analizzati	MSM
I. Parigi	259	245 (94,6%)
II. Londra	197	196 (99,5%)
III. Madrid	508	397 (78,1%)
IV. Germania	301	301 (100%)
TOTALE	1265	1139 (90%)

Tabella 4.11: Orientamento sessuale

Su 1265 pazienti analizzati, 1139 (90%) si sono dichiarati MSM. (Tabella 4.11)

4.4.3 HIV

HIV status					
Pubblicazione	Tot pazienti	HIV+	HIV-	N/A	PrEP
I. Parigi	264	73 (27,7%)	183 (69,3%)	8 (3,0%)	120/169 (71%)
II. Londra	197	70 (35,5%)	125 (63,5%)	2 (1,0%)	N/A
III. Madrid	508	225 (44,3%)	283 (55,7%)	/	56 (19,8%)
IV. Germania	301	141 (46,8%)	160 (53,2%)	/	135 (84,4%)
TOTALE	1270	509 (40,1%)	751 (59,1%)	10 (0,8%)	311 (50,8%)

Tabella 4.12: HIV status

Su 1270 pazienti analizzati, 509 sono HIV positivi (40,1%) mentre 751 sono HIV negativi (59,1%); tra quest'ultimi, di quelli di cui sono disponibili i dati, il 50,8% utilizza la profilassi pre-esposizione (311/612). (Tabella 4.12)

4.4.4 IST concomitanti

IST concomitanti					
	I	II	III	IV	TOT
N. gonorrhoeae	N/A	34 (21,1%)	N/A	58 (19,3%)	92/462 (19,9%)
M. genitalium		N/A		10 (3,3%)	10/301 (3,3%)
Sifilide		6 (3,7%)		17 (5,6%)	23/464 (5,0%)
C. trachomatis		18 (11,2%)		28 (9,3%)	46/462 (10,0%)
HSV		11 (7,0%)		N/A	11/157 (7,0%)
Altre		56 (31,5%)		97 (32,2%)	153/479 (31,9%)

Tabella 4.13: IST concomitanti

Per gli studi inglese e tedesco, dei quali é stata approfondita l'analisi, sono state riscontrate 335 diagnosi di un'altra IST concomitante, oltre all'HIV tra cui: (Tabella 4.13)

- 92/462 diagnosi di N. gonorrhoeae (19,9%)
- 10/301 di M. genitalium (3,3%)
- 23/464 di Sifilide (5,0%)
- 46/462 da C.trachomatis (10,0%)
- 11/157 da HSV (7,0%)
- 153/479 altre IST non specificate (31,9%)

4.4.5 Precedenti IST

Precedenti IST					
	I	II	III	IV	TOT
N. gonorrhoeae	N/A	N/A	N/A	54 (17,9%)	54/301 (17,9%)
M. genitalium				15 (5,0%)	15/301 (5,0%)
Sifilide				40 (13,3%)	40/301 (13,3%)
C. trachomatis				53 (17,6%)	53/301 (17,6%)
Altre				81 (26,9%)	81/301 (26,9%)

Tabella 4.14: Precedenti IST

Su 301 pazienti analizzati, nello studio tedesco, il quale é l'unico di cui disponiamo dei dati specifici, sono state riferite 238 diagnosi di una precedente IST oltre all'HIV, tra cui: (Tabella 4.14)

- 54/301 affetti da N. gonorrhoeae (17,9%)
- 15/301 da M. genitalium (5,0%)
- 40/301 da Sifilide (13,3%)
- 53/301 da C. trachomatis (17,6%)
- 81/301 altre IST non specificate (26,9%)

Nello studio francese 209 pazienti su 235 (88,9%) hanno dichiarato di avere avuto una precedente IST senza però specificare di quale si tratta.

4.4.6 Contatti con persone affette da MPXV

153 pazienti (39,1%), dei 391 che hanno riferito il dato, hanno avuto un contatto diretto con persone con confermata diagnosi di infezione da MPXV.

4.4.7 Sintomi sistemici in persone affette da MPXV

Sintomi sistemici					
	I	II	III	IV	TOT
Linfoadenopatia	174 (69,3%)	114 (57,9%)	311 (61,2%)	116 (44,1%)	715/1219 (58,7%)
Febbre	171 (67,6%)	122 (61,9%)	324 (63,8%)	168 (61,3%)	785/1232 (63,7%)
Faringodinia	51 (20,2%)	/	/	/	51/1258 (4,1%)
Astenia	/	46 (23,4%)	238 (46,9%)	/	284/1270 (22,4%)
Mialgia	/	62 (31,5%)	185 (36,4%)	/	247/1270 (19,4%)
Cefalea	89 (34,9%)	49 (24,9%)	162 (31,9%)	126 (46,7%)	426/1230 (34,6%)
Diaforesi notturna	/	/	/	53 (19,9%)	53/1253 (4,3%)

Tabella 4.15: Sintomi sistemici

Per quanto riguarda l'infezione da MPXV piú di 1200 pazienti, fra tutti gli studi, sono stati interrogati riguardo eventuali sintomi sistemici associati a MPXV e tra questi sono stati riferiti: (Tabella 4.15)

- 715/1219 casi di linfoadenopatia (58,7%)
- 785/1232 casi di febbre (63,7%)
- 51/1258 casi di faringodinia (4,1%)
- 284/1270 casi di intensa astenia (22,4%)
- 247/1270 casi di mialgia (19,4%)
- 426/1230 casi di cefalea (34,6%)
- 53/1235 casi di diaforesi notturna (4,3%)

4.4.8 Lesioni cutanee in persone affette da MPXV

Tipologie lesioni cutanee					
	I	II	III	IV	TOT
Papule-pustole	80 (32,8%)	N/A	N/A	N/A	80/244 (32,8%)
Vescicole	138 (56,8%)				138/243 (56,8%)
Ulcere	84 (34,4%)				84/244 (34,4%)
Papule	82 (33,6%)				82/244 (33,6%)
Croste	59 (24,3%)				59/243 (24,3%)
Eritema diffuso	22 (8,7%)				22/253 (8,7%)

Tabella 4.16: Tipologie lesioni cutanee

Su 984 pazienti, 971 (98,7%) hanno presentato lesioni cutanee. Per quanto riguarda le tipologie di lesioni cutanee sono stati riferiti i dati soltanto per quanto riguarda lo studio francese: (Tabella 4.16)

- 80/244 papule-pustole (32,8%)
- 138/243 vescicole (56,8%)
- 84/244 ulcere (34,4%)
- 82/244 papule (33,6%)
- 59/243 croste (24,3%)
- 22/253 eritema diffuso (8,7%)

Localizzazione lesioni cutanee					
	I	II	III	IV	TOT
Genitale	135 (53,6%)	111 (56,3%)	359 (70,7%)	146 (49,0%)	751/1255 (59,8%)
Anale-Perianale	100 (39,8%)	82 (41,6%)	359 (70,7%)	152 (50,8%)	693/1255 (55,2%)
Tronco	105 (41,7%)	70 (35,5%)	159 (31,3%)	122 (41,8%)	456/1249 (36,5%)
Arti	121 (48,0%)	74 (37,6%)	222 (43,7%)	122 (41,8%)	539/1249 (43,2%)
Volto	88 (34,9%)	71 (36,0%)	177 (34,8%)	72 (24,3%)	408/1253 (32,6%)
Mani	36 (14,4%)	56 (28,4%)	124 (24,4%)	122 (41,8%)	388/1247 (27,1%)

Tabella 4.17: Localizzazione lesioni cutanee

Riguardo la localizzazione delle lesioni cutanee gli oltre 1200 pazienti analizzati hanno presentato lesioni in diverse regioni del corpo tra cui: (Tabella 4.17)

- 751/1255 a livello genitale (59,8%)
- 693/1255 a livello anale e perianale (55,2%)
- 456/1249 a livello del tronco (36,5%)
- 539/1249 a livello degli arti (43,2%)
- 408/1253 a livello del volto, quindi anche orale e periorale (32,6%)
- 338/1247 a livello delle mani (27,1%)

4.4.9 Viaggi all'estero

Su 932 pazienti di cui sono stati riferiti i dati, 168 (18,0%) hanno dichiarato di aver effettuato dei viaggi all'estero nelle settimane precedenti all'infezione da MPXV.

4.4.10 Smallpox vaccine

Su 462 pazienti di cui disponiamo dei dati, 57 (12,3%) risultano essere vaccinati contro il vaiolo (Smallpox vaccine).

4.4.11 Outcome

Ospedalizzazione		
Pubblicazione	Tot pazienti	Ricoveri
I. Parigi	264	17 (6,4%)
II. Londra	197	25 (12,7%)
III. Madrid	508	19 (3,7%)
IV. Germania	301	15 (5,0%)
TOTALE	1270	76 (6,0%)

Tabella 4.18: Ospedalizzazione

Tra i dati relativi a 1270 pazienti, sono stati registrati 76 ricoveri ospedalieri (6,0%) a causa dell'infezione da MPXV. (Tabella 4.18) Nessuno di questi é deceduto.

4.5 Dati a confronto

4.5.1 Dati demografici

Dati demografici			
	M	F	Etá media
Studi italiani	286/289 (99%)	3/289 (1%)	37,9
Studi Europa Occidentale	1263/1270 (99,4%)	7/1270 (0,6%)	36,8

Tabella 4.19: Dati demografici

Negli studi italiani sono stati analizzati 289 pazienti, di cui 286 (99%) maschi e 3 (1%) femmine.

Mentre negli studi dell'Europa Occidentale i pazienti analizzati sono stati 1270, di cui 1263 (99,4%) maschi e 7 (0,6%) femmine. Nel primo caso l'età media dei pazienti é di 37,9 anni, mentre nel secondo caso é di 36,8 anni. (Tabella 4.19)

4.5.2 Orientamento sessuale e abitudini

Orientamento sessuale		
	MSM	Bisessuale
Studi italiani	277/289 (95,8%)	2/115 (1,7%)
Studi Europa Occidentale	1139/1265 (90%)	/

Tabella 4.20: Orientamento sessuale

Negli studi italiani 277 pazienti su 289 (95,8%) si sono dichiarati MSM, mentre 2 su 115 (1,7%) hanno riferito di essere bisessuali.

Negli studi dell'Europa Occidentale i pazienti MSM sono invece 1339 su 1265 (90%), mentre nessun pazienti ha dichiarato di essere bisessuale. (Tabella 4.20)

4.5.3 HIV

HIV status				
	HIV+	HIV-	N/A	PrEP
Studi italiani	120/288 (41,7%)	168/288 (58,3%)	/	72/158 (45,6%)
Studi Europa Occidentale	508/1270 (40,1%)	751/1270 (59,1%)	10/1270 (0,8%)	311/612 (50,8%)

Tabella 4.21: HIV status

Per quanto riguarda l'infezione da HIV, negli studi italiani 120 pazienti su 288 (41,7%) hanno riferito di essere affetti da HIV, mentre i pazienti HIV negativi sono 168 (58,3%). Tra questi ultimi, 72 pazienti (45,6%) fanno uso di PrEP.

Negli studi dell'Europa Occidentale, tra i pazienti analizzati, 508 (40,1%) hanno riferito di essere affetti da HIV, mentre 751 (59,1%) sono risultati HIV negativi. Tra questi, 311 su 612 (50,8%) utilizzano PrEP. (Tabella 4.21)

4.5.4 IST concomitanti

IST concomitanti		
	Studi italiani	Studi Europa Occidentale
N. gonorrhoeae	28/242 (11,6%)	92/462 (19,9%)
M. genitalium	3/242 (1,2%)	10/301 (3,3%)
Sifilide	21/242 (8,7%)	23/464 (5,0%)
C. trachomatis	16/242 (6,6%)	46/462 (10%)
HSV	2/242 (0,8%)	11/157 (7%)
Altre IST	24/242 (9,9%)	153/479 (31,9%)

Tabella 4.22: IST concomitanti

Relativamente alle infezioni concomitanti di altre IST negli studi italiani, 28 pazienti su 242 (11,6%) hanno riferito una concomitante diagnosi di N. gonorrhoeae, 21 (8,7%) hanno riportato una diagnosi di sifilide, 16 (6,6%) di C. trachomatis, 3 (1,2%) di M. genitalium, e 2 (0,8%) di HSV. Inoltre, 24 pazienti (9,9%) hanno riferito di avere un'altra IST concomitante, non specificando quale.

Negli studi dell'Europa Occidentale invece le diagnosi concomitanti di N. gonorrhoeae sono state 92 su 462 (19,9%), 23 pazienti su 464 (5,0%) hanno riferito di essere affetti da sifilide, 46 su 462 (10%) da C. trachomatis, 10 su 301 (3,3%) da M. genitalium e 11 su 157 (7%) da HSV. Inoltre, 153 pazienti su 479 (31,9%) hanno riferito di avere un'altra IST concomitante oltre all'HIV, senza specificarne il tipo. (Tabella 4.22)

4.5.5 Precedenti IST

Precedenti IST		
	Studi italiani	Studi Europa Occidentale
N. gonorrhoeae	62/172 (36%)	54/301 (17,9%)
M. genitalium	/	15/301 (5%)
Sifilide	76/172 (44,2%)	40/301 (13,3%)
C. trachomatis	52/172 (30,2%)	53/301 (17,6%)
Altre IST	5/172 (2,9%)	81/301 (26,9%)

Tabella 4.23: Precedenti IST

In merito alle precedenti IST, negli studi italiani 62 pazienti su 172 (36%) hanno riferito di essere stati affetti in passato da N. gonorrhoeae, 76 (44,2%) da sifilide e 52 (30,2%) da C. trachomatis. Inoltre 5 (2,9%) pazienti hanno riportato di essere stati affetti da un'altra IST oltre all'HIV nella loro vita, senza però specificare quale.

Negli studi dell'Europa Occidentale, 54 pazienti su 301 (17,9%) hanno riferito di aver avuto una diagnosi di N. gonorrhoeae in passato, 40 (13,3%) di essere stati affetti da sifilide, 53 (17,6%) da C. trachomatis e 15 (5%) da M. genitalium. Inoltre, 81 pazienti (26,9%) hanno riportato di aver avuto un'altra IST oltre all'HIV, senza però specificarne il tipo. (Tabella 4.23)

4.5.6 Contatti con persone affette da MPXV

Negli studi italiani, 59 pazienti dei 202 (29,2%) che hanno riferito il dato, hanno avuto un contatto diretto con persone con confermata diagnosi di infezione da MPXV.

Negli studi dell'Europa Occidentale, 153 pazienti (39,1%), dei 391 che hanno riferito il dato, hanno avuto un contatto diretto con persone con confermata diagnosi di infezione da MPXV.

4.5.7 Sintomi sistemici in persone affette da MPXV

Sintomi sistemici		
	Studi italiani	Studi Europa Occidentale
Linfoadenopatia	159/273 (58,2%)	715/1219 (58,7%)
Febbre	159/273 (58,2%)	785/1232 (63,7%)
Mialgia	29/273 (10,6%)	247/1270 (19,4%)
Cefalea	5/273 (1,8%)	426/1230 (34,6%)
Astenia	34/273 (12,5%)	284/1270 (22,4%)
Faringodinia	41/273 (15,0%)	51/1258 (4,1%)
Malessere	1/273 (0,4 %)	/
Diaforesi notturna	/	53/1235 (4,3%)

Tabella 4.24: Sintomi sistemici

Negli studi italiani per quanto riguarda i sintomi sistemici da infezione da MPXV su 273 pazienti, che hanno riferito il dato, sono stati riportati 159 casi di linfoadenopatia (58,2%), 159 casi di febbre (58,2%), 41 casi di faringodinia (15,1%), 34 casi di intensa astenia (12,5%), 29 casi di mialgia (10,6%), 5 casi di cefalea (1,8%) e 1 caso di malessere (0,4%).

Negli studi dell'Europa Occidentale invece sono stati dichiarati 715 casi di linfoadenopatia (58,7%) su 1219 pazienti, 785 su 1232 di febbre (63,7%), 51 su 1258 di faringodinia (4,1%), 284 su 1270 di intensa astenia (22,4%), 247 su 1270 di

mialgia (19,4%), 426 su 1230 di cefalea (34,6%) e 53 su 1235 di diaforesi notturna (4,3%). (Tabella 4.24)

4.5.8 Lesioni cutanee in persone affette da MPXV

Tipologia lesioni cutanee		
	Studi italiani	Studi Europa Occidentale
Vescicole	32/65 (49,2%)	138/243 (56,8%)
Ulcere	31/65 (47,7%)	84/244 (34,4%)
Papule-pustole	43/65 (66,2%)	80/244 (32,8%)
Croste	3/65 (4,6%)	59/243 (24,3%)
Eritema diffuso	2/65 (3,1%)	22/253 (8,7%)
Enantema	7/65 (10,8%)	/
Papule	/	82/244 (33,6%)
Altro	3/65 (4,6%)	/

Tabella 4.25: Tipologia lesioni cutanee

Negli studi italiani 255 pazienti su 289 (88,2%) hanno presentato lesioni cutanee. Per quanto riguarda le tipologie di lesioni cutanee, sono presenti i dati di 65 pazienti che hanno riportato 43 casi di papule-pustole (66,2%), 32 casi di vescicole (49,2%), 31 di ulcere (47,7%), 7 casi di enantema (10,8%), 3 di croste (4,6%), 2 di eritema diffuso (3,1%) e 3 casi di altre tipologie di manifestazioni cutanee (4,6%).

Negli studi dell'Europa Occidentale su 984 pazienti, 971 (98,7%) hanno presentato lesioni cutanee. Per quanto riguarda le tipologie di lesioni cutanee sono stati riferiti i dati soltanto per quanto riguarda lo studio francese, tra cui 80 casi di papule-pustole (32,8%), 138 casi di vescicole (56,8%), 84 di ulcere (34,4%), 59

di croste (24,3%), 22 casi di eritema diffuso (8,7%) e 82 casi di papule (33,6%).
(Tabella 4.25)

Localizzazione lesioni cutanee		
	Studi italiani	Studi Europa Occidentale
Genitale	142/289 (49,1%)	751/1255 (59,8%)
Anale-perianale	105/289 (36,3%)	693/1255 (55,2%)
Tronco	38/289 (13,1%)	456/1249 (36,5%)
Arti	64/289 (22,1%)	539/1249 (43,2%)
Mani	11/289 (3,8%)	338/1247 (27,1%)
Volto	70/289 (24,2%)	408/1253 (32,6%)
Intero corpo	4/289 (1,4%)	/

Tabella 4.26: Localizzazione lesioni cutanee

Per quanto riguarda la localizzazione delle lesioni cutanee, negli studi italiani, su 289 pazienti, 142 hanno avuto una localizzazione a livello genitale (49,1%), 105 a livello anale e perianale (36,3%), 70 a livello del volto, quindi anche orale e periorale (24,2%), 38 a livello del tronco (13,1%), 64 a livello degli arti (22,1%), 11 a livello delle mani (3,8%) e 4 a livello dell'intero corpo (1,4%).

Negli studi dell'Europa Occidentale sono stati analizzati piú di 1200 pazienti e sono stati riportati 751/1255 casi di localizzazione a livello genitale (59,8%), 693/1255 a livello anale e perianale (55,2%), 456/1249 a livello del tronco (36,5%), 539/1249 a livello degli arti (43,2%), 408/1253 a livello del volto, quindi anche orale e periorale (32,6%) e 338/1247 casi di localizzazione a livello delle mani (27,1%). (Tabella 4.26)

4.5.9 Viaggi all'estero

Negli studi italiani su 243 pazienti, di cui sono stati riferiti i dati, 60 (24,7%) hanno dichiarato di aver effettuato dei viaggi all'estero nelle settimane precedenti all'infezione da MPXV.

Negli studi dell'Europa Occidentale su 932 pazienti di cui sono stati riferiti i dati, 168 (18,0%) hanno dichiarato di aver effettuato dei viaggi all'estero nelle settimane precedenti all'infezione da MPXV.

4.5.10 Smallpox vaccine

Negli studi italiani su 284 pazienti, risulta che 44 di essi (15,5%) sono stati vaccinati contro il vaiolo (Smallpox vaccine).

Negli studi dell'Europa Occidentale su 462 pazienti di cui disponiamo dei dati, 57 (12,3%) hanno dichiarato di essere stati vaccinati contro il vaiolo (Smallpox vaccine).

4.5.11 Outcome

Ospedalizzazione		
	Studi italiani	Studi Europa Occidentale
Numero ricoveri ospedalieri	26/283 (9,2%)	76/1270 (6,0%)

Tabella 4.27: Ospedalizzazione

Negli studi italiani tra i 283 pazienti, per i quali sono stati registrati i dati, si sono verificati 26 (9,2%) ricoveri ospedalieri a causa dell'infezione da MPXV.

Negli studi dell'Europa Occidentale su 1270 sono stati registrati invece 76 ricoveri ospedalieri (6,0%) a causa dell'infezione da MPXV.

Capitolo 5

Discussione

5.1 Dati demografici

Negli studi italiani, sono stati analizzati 289 pazienti affetti da infezione da MPXV, di cui 286 (99%) erano maschi e solo 3 (1%) femmine. Questo mostra una prevalenza evidente della malattia tra i pazienti di sesso maschile. Similmente, negli studi condotti nell'Europa Occidentale, sono stati analizzati 1270 pazienti, dei quali 1263 (99,4%) erano maschi e 7 (0,6%) femmine, confermando una prevalenza del sesso maschile. Questo suggerisce che la tendenza osservata in Italia riflette un fenomeno piú ampio nell'Europa Occidentale. La bassissima percentuale di pazienti di sesso femminile in entrambi i casi potrebbe indicare fattori di rischio o comportamenti che predispongono maggiormente gli uomini all'infezione da MPXV.

Per quanto riguarda l'età media dei pazienti, negli studi italiani l'età media é di 37,9 anni (range 19-69 anni), mentre negli studi dell'Europa Occidentale é leggermente inferiore, attestandosi a 36,8 anni (range 18-67 anni). Questa lieve differenza di età media puó suggerire variazioni minime nel gruppo demografico maggiormente colpito, ma in generale conferma che l'infezione da MPXV tende a colpire prevalentemente individui giovani.

5.2 Orientamento sessuale e abitudini

Negli studi italiani, la maggioranza dei pazienti analizzati, 277 su 289 (95,8%), si é dichiarata MSM. Solo 2 pazienti su 115 (1,7%) hanno riferito di essere bisessuali. Questa distribuzione suggerisce che la popolazione MSM é piú colpita dall'infezione da MPXV in Italia.

In confronto, negli studi dell'Europa Occidentale, il 90% dei pazienti (1139 su 1265) si é dichiarato MSM, mentre nessun paziente ha dichiarato di essere bisessuale. Sebbene la percentuale di MSM sia leggermente inferiore rispetto agli studi italiani, la predominanza di questo gruppo demografico rimane evidente. L'assenza di dichiarazioni di bisessualità nei dati dell'Europa Occidentale potrebbe indicare una differenza nelle modalità di raccolta dei dati o una diversa tendenza nel modo in cui i pazienti si autoidentificano in questi studi.

Questi dati suggeriscono che la popolazione MSM rappresenta il gruppo maggiormente colpito dall'infezione da MPXV, sia in Italia sia nell'Europa Occidentale. La significativa prevalenza di MSM tra i pazienti indica che questo gruppo potrebbe essere particolarmente a rischio, probabilmente a causa di specifici comportamenti sessuali e/o sociali che facilitano la trasmissione del virus. Pertanto, emerge chiaramente la necessità di interventi mirati e campagne di sensibilizzazione specifiche per questa popolazione, sia in Italia che nell'Europa Occidentale.

5.3 HIV

Per quanto riguarda l'infezione da HIV, gli studi italiani rivelano che 120 pazienti su 288 (41,7%) hanno riferito di essere affetti da HIV, mentre i pazienti HIV negativi sono 168 (58,3%). Tra questi ultimi, 72 pazienti (45,6%) sono in terapia con PrEP. Negli studi condotti nell'Europa Occidentale, tra i pazienti analizzati, 508 su 1265 (40,1%) hanno riferito di essere affetti da HIV, mentre

751 (59,1%) sono risultati HIV negativi. Tra questi ultimi, 311 su 612 (50,8%) utilizzano PrEP.

Questi dati indicano una prevalenza simile di infezione da HIV tra i pazienti italiani e quelli dell'Europa Occidentale, con circa il 40% dei pazienti che risultano HIV positivi in entrambi i contesti. Questa consistente percentuale di pazienti HIV positivi sottolinea una sovrapposizione significativa tra le popolazioni affette da MPXV e HIV, suggerendo che le persone affette da HIV potrebbero essere a maggior rischio di contrarre MPXV.

Per quanto riguarda l'uso della PrEP, una parte considerevole dei pazienti HIV negativi in entrambi i gruppi di studi fa uso di questa profilassi: il 45,6% in Italia e il 50,8% nell'Europa Occidentale. L'uso diffuso della PrEP tra i pazienti HIV negativi indica una crescente consapevolezza e adozione di misure preventive contro l'HIV, ma suggerisce anche che queste persone, nonostante la profilassi, possono comunque essere vulnerabili ad altre infezioni sessualmente trasmissibili come MPXV.

Questi risultati evidenziano l'importanza di programmi di prevenzione e trattamento integrati che affrontino sia l'HIV che l'infezione da MPXV. Le campagne di sensibilizzazione dovrebbero essere mirate non solo a prevenire l'HIV attraverso la PrEP, ma anche a educare su altre infezioni sessualmente trasmissibili e a promuovere pratiche sessuali sicure.

5.4 IST concomitanti

Nei pazienti italiani, le infezioni concomitanti di altre IST sono piuttosto comuni. Tra 242 pazienti, il 11,6% ha riportato una concomitante diagnosi di *N. gonorrhoeae*, l'8,7% ha riportato una diagnosi di sifilide, il 6,6% di *C. trachomatis*, il 1,2% di *M. genitalium*, e lo 0,8% di HSV. Inoltre, il 9,9% dei pazienti ha riferito di avere un'altra IST concomitante, senza specificarne il tipo.

Nell'Europa Occidentale, le diagnosi concomitanti di altre IST oltre al MPXV sono piú elevate rispetto agli studi italiani. Ad esempio, il 19,9% dei pazienti ha riportato una diagnosi di *N. gonorrhoeae*, il 5,0% di sifilide, il 10% di *C. trachomatis*, il 3,3% di *M. genitalium* e il 7% di HSV. Inoltre, il 31,9% dei pazienti ha riferito di essere affetto da un'altra IST concomitante, senza specificarne il tipo.

Questi dati indicano che le infezioni concomitanti di altre IST sono piuttosto diffuse tra i pazienti con MPXV, sia in Italia sia nell'Europa Occidentale. Tuttavia, esistono differenze significative nella prevalenza e nel tipo di infezioni concomitanti tra i due gruppi di studio. La frequenza piú elevata di alcune IST nell'Europa Occidentale, come *N. gonorrhoeae*, potrebbe riflettere differenze nei comportamenti sessuali, nella consapevolezza della salute sessuale o nei pattern di screening tra le popolazioni.

Questi dati sottolineano l'importanza di una valutazione completa e di una gestione adeguata delle concomitanti IST nei pazienti affetti da MPXV. É essenziale che piú operatori sanitari siano consapevoli di queste infezioni concomitanti e offrano test, diagnosi, trattamenti e counseling appropriati al fine di ridurre la trasmissione delle altre IST e migliorare la salute sessuale complessiva dei pazienti.

5.5 Precedenti IST

I dati forniti evidenziano la pregressa esposizione alle IST tra i pazienti inclusi sia negli studi italiani sia in quelli dell'Europa Occidentale. Tali informazioni sono di fondamentale importanza per comprendere il contesto epidemiologico e il rischio di ricorrenza delle IST tra queste popolazioni.

Nei pazienti italiani, una percentuale significativa ha riportato una storia di pregressa infezione da *N. gonorrhoeae* (36%), sifilide (44,2%) e *C. trachomatis* (30,2%). Questi dati suggeriscono che molte persone affette da MPXV hanno contratto in passato IST, indicando una probabile esposizione continua a tali infezioni nel corso della loro vita.

D'altra parte, nei pazienti dell'Europa Occidentale, la percentuale di coloro che hanno riportato una storia di pregressa infezione da *N. gonorrhoeae* (17,9%), sifilide (13,3%) e *C. trachomatis* (17,6%) é piú bassa rispetto ai pazienti italiani. Questo potrebbe riflettere differenze nei comportamenti sessuali, nei livelli di consapevolezza e nell'accesso ai servizi sanitari tra le due popolazioni.

In conclusione, i dati suggeriscono che le persone affette da MPXV hanno spesso una storia di pregressa infezione da IST, sia in Italia che nei paesi dell'Europa Occidentale. Questo indica la necessità di programmi di prevenzione e di test regolari per ridurre il rischio di reinfezione e la trasmissione delle IST. É fondamentale promuovere la consapevolezza sui rischi legati alle IST e garantire un accesso equo e frequente ai servizi di screening, diagnosi e trattamento.

5.6 Contatti con persone affette da MPXV

Nei pazienti italiani, il 29,2%, di coloro che hanno riportato il dato, ha avuto un contatto diretto con persone con confermata diagnosi di MPXV. Questo dato suggerisce una certa diffusione della malattia tra le persone con cui i pazienti sono entrati in contatto, indicando la possibilità di trasmissione interumana della malattia all'interno della comunità.

D'altra parte, nei pazienti dell'Europa Occidentale, la percentuale di coloro che hanno avuto un contatto diretto con persone con confermata diagnosi di infezione da MPXV é piú elevata, pari al 39,1%, di coloro che hanno riportato il dato. Questo dato potrebbe indicare una maggiore circolazione del virus all'interno della comunità dell'Europa Occidentale e un rischio potenzialmente piú alto di trasmissione interumana rispetto ai pazienti italiani.

Questi dati sottolineano l'importanza della sorveglianza attiva e della rapida identificazione dei casi di MPXV all'interno della comunità, al fine di prevenire la diffusione della malattia. Inoltre, risulta evidente la necessità di adottare misure

di controllo delle infezioni e di educazione pubblica al fine di ridurre il rischio di trasmissione della malattia e proteggere la salute pubblica.

5.7 Sintomi sistemici in persone affette da MPXV

La comparazione dei dati tra i pazienti italiani e quelli dell'Europa Occidentale rivela sia similitudini sia differenze nella presentazione dei sintomi sistemici dell'infezione da MPXV.

La linfadenopatia é riportata in percentuali simili nei due gruppi, 58,2% nei pazienti italiani e 58,7% nei pazienti dell'Europa Occidentale. Questo suggerisce che ciò rappresenta un sintomo comune e consistente dell'infezione da MPXV in entrambe le popolazioni. Anche la febbre é risultata comune in entrambi i gruppi, con una percentuale leggermente piú alta nei pazienti dell'Europa Occidentale (63,7%) rispetto a quelli italiani (58,2%). La faringodinia invece é riportata piú frequentemente nei pazienti italiani (15,1%) rispetto ai pazienti dell'Europa Occidentale (4,1%). Questa differenza potrebbe essere dovuta a vari fattori, inclusi differenze nel reporting dei sintomi o varianti del virus. L'intensa astenia e la mialgia sono riportate con una maggiore frequenza nei pazienti dell'Europa Occidentale (22,4% e 19,4% rispettivamente) rispetto ai pazienti italiani (12,5% e 10,6% rispettivamente). Questo potrebbe indicare differenze nella gravità percepita o nella comunicazione dei sintomi tra le popolazioni. La cefalea invece é un sintomo significativamente piú comune nei pazienti dell'Europa Occidentale (34,6%) rispetto ai pazienti italiani (1,8%). La ragione di questa differenza potrebbe essere legata a vari fattori, inclusi differenze genetiche, ambientali o modalità di raccolta dei dati. Il sintomo della sudorazione notturna é riportato solo dai pazienti dell'Europa Occidentale (4,3%), suggerendo una possibile differenza nella manifestazione clinica dell'infezione o nella consapevolezza e comunicazione

dei sintomi.

5.8 Lesioni cutanee in persone affette da MPXV

La comparazione tra gli studi italiani e quelli dell'Europa Occidentale in merito alla tipologia delle lesioni cutanee nei pazienti affetti da MPXV rivela sia somiglianze sia differenze significative.

Negli studi italiani, 255 su 289 pazienti (88,2%) hanno presentato lesioni cutanee. Le tipologie di lesioni cutanee, disponibili per 65 pazienti, includono 43 casi di papule-pustole (66,2%), 32 casi di vescicole (49,2%), 31 casi di ulcere (47,7%), 7 casi di enantema (10,8%), 3 casi di croste (4,6%), 2 casi di eritema diffuso (3,1%) e 3 casi di altre tipologie di manifestazioni cutanee (4,6%). Questo dettaglio sui vari tipi di lesioni mostra una prevalenza di papule-pustole e vescicole, seguite da ulcere, come sintomi comuni tra i pazienti italiani.

Negli studi dell'Europa Occidentale, una percentuale maggiore di pazienti ha presentato lesioni cutanee (971 su 984, ovvero il 98,7%). I dettagli sulle tipologie di lesioni cutanee sono disponibili solo per lo studio francese, il che limita la capacità di fare un confronto esaustivo con i dati italiani. Nel contesto francese, sono stati riportati 80 casi di papule-pustole (32,8%), 138 casi di vescicole (56,8%), 84 casi di ulcere (34,4%), 59 casi di croste (24,3%), 22 casi di eritema diffuso (8,7%) e 82 casi di papule (33,6%).

Questa differenza nei dati riflette sia le diverse metodologie di raccolta sia possibili variazioni regionali nella presentazione clinica delle lesioni cutanee da MPXV. Mentre le papule-pustole sono il tipo di lesione più comune nei pazienti italiani, nei dati francesi le vescicole sono predominanti. Inoltre, le croste sono molto più comuni nei pazienti francesi rispetto a quanto riscontrato nei pazienti italiani. In conclusione, sebbene esistano differenze nelle tipologie e frequenze delle lesioni cutanee riportate, la presenza di lesioni cutanee è risultato un sintomo altamente prevalente in entrambe le popolazioni.

Per quanto riguarda la localizzazione delle lesioni cutanee negli studi italiani, su 289 pazienti, queste sono state localizzate principalmente a livello genitale (49,1%), seguito da localizzazioni a livello anale e perianale (36,3%), volto compreso orale e periorale (24,2%), tronco (13,1%), arti (22,1%), mani (3,8%) e, in pochi casi, su tutto il corpo (1,4%). Questi dati indicano che le lesioni cutanee da MPXV nei pazienti italiani si manifestano più frequentemente nelle zone genitali e anali.

Negli studi dell'Europa Occidentale, che hanno analizzato più di 1200 pazienti, le lesioni cutanee sono state riportate in una percentuale maggiore a livello genitale (59,8%), anale e perianale (55,2%). Le altre localizzazioni comuni includono il volto (32,6%), il tronco (36,5%), gli arti (43,2%) e le mani (27,1%).

Questi dati mostrano una maggiore prevalenza delle lesioni cutanee nei pazienti dell'Europa Occidentale rispetto a quelli italiani, in quasi tutte le aree del corpo. In particolare, le lesioni a livello degli arti e delle mani sono significativamente più comuni nei pazienti dell'Europa Occidentale (43,2% e 27,1% rispettivamente) rispetto ai pazienti italiani (22,1% e 3,8% rispettivamente). Anche le lesioni sul tronco e sul volto sono più frequenti nei pazienti dell'Europa Occidentale rispetto agli italiani.

Queste differenze potrebbero essere attribuite a vari fattori, tra cui le differenze nella raccolta dei dati, le metodologie di studio, le caratteristiche demografiche dei pazienti e potenzialmente anche varianti regionali del virus o diversi comportamenti e pratiche sociali e/o sessuali che influenzano la trasmissione e la manifestazione clinica dell'infezione.

5.9 Viaggi all'estero

L'analisi dei dati riguardanti i viaggi all'estero nelle settimane precedenti all'infezione da MPXV mostra differenze interessanti tra i pazienti italiani e quelli dell'Europa Occidentale.

Negli studi italiani, su 243 pazienti, di cui sono stati riferiti i dati, 60 (24,7%) hanno dichiarato di aver effettuato viaggi all'estero nelle settimane precedenti all'infezione da MPXV. Questo indica che circa un quarto dei pazienti italiani ha avuto esperienze di viaggio internazionale prima di contrarre l'infezione.

Negli studi dell'Europa Occidentale, su 932 pazienti, di cui sono stati riferiti i dati, 168 (18,0%) hanno dichiarato di aver effettuato viaggi all'estero nelle settimane precedenti all'infezione da MPXV. Anche se questa percentuale é inferiore rispetto a quella riscontrata negli studi italiani, rappresenta comunque una porzione significativa di pazienti che ha viaggiato recentemente.

Queste differenze potrebbero essere indicative di differenti dinamiche di trasmissione del virus MPXV. I viaggi internazionali possono giocare un ruolo importante nella diffusione di malattie infettive, facilitando il contatto tra persone provenienti da diverse regioni e aumentando il rischio di trasmissione. Inoltre, la maggiore percentuale di viaggiatori internazionali tra i pazienti italiani potrebbe suggerire che l'infezione da MPXV é stata introdotta piú frequentemente attraverso viaggiatori di ritorno dall'estero, o che queste popolazioni sono piú mobili e quindi piú esposte a potenziali fonti di infezione.

L'analisi comparativa di questi dati sottolinea l'importanza di considerare i movimenti internazionali come un fattore chiave nella gestione e prevenzione dell'infezione da MPXV e altre IST. Strategie di controllo e prevenzione dovrebbero includere misure specifiche per viaggiatori internazionali, come la sensibilizzazione sui rischi di infezione e la promozione di comportamenti sicuri durante i viaggi.

5.10 Smallpox vaccine

L'analisi dei dati sulla vaccinazione contro il vaiolo (Smallpox vaccine) tra i pazienti italiani e quelli dell'Europa Occidentale fornisce interessanti spunti di riflessione.

Negli studi italiani, su 284 pazienti di cui sono disponibili i dati, 44 (15,5%) hanno dichiarato di essere stati vaccinati contro il vaiolo. Questo indica che una piccola ma significativa percentuale di pazienti aveva ricevuto il vaccino contro il vaiolo, il che potrebbe suggerire una qualche forma di protezione parziale contro l'infezione da MPXV.

Negli studi dell'Europa Occidentale, su 462 pazienti di cui disponiamo dei dati, 57 (12,3%) hanno dichiarato di essere stati vaccinati contro il vaiolo. Sebbene questa percentuale sia leggermente inferiore rispetto a quella degli studi italiani, rappresenta comunque un numero considerevole di individui vaccinati.

La differenza nelle percentuali di vaccinazione tra le due popolazioni potrebbe essere attribuita a vari fattori. Innanzitutto, potrebbero esserci differenze nelle politiche di vaccinazione storiche tra i vari paesi, che hanno portato a tassi di copertura vaccinale diversi. Inoltre, la variazione potrebbe riflettere diverse strategie di risposta alla malattia, con alcuni paesi che potrebbero aver implementato campagne di vaccinazione più aggressive o mirate in risposta all'emergenza MPXV.

É interessante notare che, nonostante il vaccino contro il vaiolo non sia specificamente progettato per il virus MPXV, la vaccinazione potrebbe fornire una certa protezione crociata a causa della similarità tra i due virus. Tuttavia, la presenza di pazienti vaccinati che hanno comunque contratto l'infezione da MPXV suggerisce che la protezione offerta dal vaccino potrebbe non essere completa, o che potrebbero esserci altre variabili in gioco, come la durata dell'immunità vaccinale o l'esposizione a varianti del virus che potrebbero eludere la protezione fornita dal vaccino.

Questi dati evidenziano l'importanza di continuare la ricerca sulla vaccinazione e sulla sua efficacia contro MPXV. Essi suggeriscono anche la necessità di ulteriori studi per comprendere meglio il ruolo della vaccinazione storica contro il vaiolo nella prevenzione dell'infezione da MPXV, nonché per sviluppare e implementare

vaccini piú specifici e mirati contro il MPXV.

5.11 Outcome

Negli studi italiani, tra i 283 pazienti per i quali sono stati registrati i dati, si sono verificati 26 ricoveri ospedalieri, pari al 9,2% del totale. Questo tasso relativamente alto di ricoveri puó indicare che, in Italia, l'infezione da MPXV ha avuto un impatto clinico considerevole, portando a complicanze che richiedevano cure ospedaliere.

Al contrario, negli studi dell'Europa Occidentale, su 1270 pazienti, sono stati registrati 76 ricoveri ospedalieri, pari al 6,0%. Sebbene questo tasso sia inferiore rispetto a quello osservato in Italia, rappresenta comunque una percentuale significativa, suggerendo che anche in altre nazioni europee l'infezione da MPXV ha portato a complicanze serie.

Le differenze nei tassi di ricovero potrebbero essere attribuite a vari fattori. Una possibile spiegazione é la variazione nella severitá dei casi osservati tra le due popolazioni. É possibile che i pazienti italiani abbiano presentato sintomi piú gravi o complicanze piú frequenti rispetto ai pazienti dell'Europa Occidentale. Inoltre, potrebbero esserci differenze nei criteri di ricovero ospedaliero tra i diversi paesi, con alcune nazioni che potrebbero avere soglie piú basse per il ricovero rispetto ad altre.

Un'altra considerazione importante riguarda l'accesso e la disponibilitá delle cure ospedaliere. In alcuni contesti, potrebbe esserci una maggiore propensione a ricoverare i pazienti come misura precauzionale o a causa di limitazioni nelle cure ambulatoriali. Questo potrebbe spiegare in parte il tasso di ricoveri piú alto osservato negli studi italiani.

Inoltre, la differenza nei tassi di ricovero puó riflettere variabili socio - demografiche e comportamentali tra le popolazioni studiate. Ad esempio, la presenza di comorbidity preesistenti, la disponibilitá di risorse sanitarie e il livello di con-

sapevolezza e gestione dell'infezione da MPXV possono variare significativamente tra i diversi paesi, influenzando il tasso di ricoveri.

Capitolo 6

Conclusioni

6.1 Conclusioni

In questo studio, abbiamo condotto un'analisi retrospettiva osservazionale dell'infezione da MPXV, confrontando la situazione epidemiologica in Italia con quella degli stati dell'Europa Occidentale. É stata riscontrata una prevalenza significativa della malattia tra i pazienti di sesso maschile, sia in Italia sia in Europa Occidentale, con un'età media di 37,9 anni (range 19-69 anni) in Italia e di 36,8 anni (range 18-67 anni) in Europa Occidentale. Questo dimostra che l'infezione da MPXV tende a colpire prevalentemente soggetti giovani.

Il confronto evidenzia che la popolazione MSM é il gruppo maggiormente colpito dall'infezione da MPXV, sia in Italia sia nell'Europa Occidentale. Ciò sottolinea chiaramente la necessità di interventi mirati e campagne di sensibilizzazione specifiche per questa popolazione in Italia e nell'Europa Occidentale.

Per quanto riguarda l'infezione da HIV, circa il 40% dei pazienti, sia in Italia sia in Europa Occidentale, é risultato HIV positivo. Tra i pazienti HIV negativi, una parte considerevole, il 45,6% in Italia e il 50,8% nell'Europa Occidentale, é in terapia con PrEP. L'uso diffuso della PrEP tra i pazienti HIV negativi indica una crescente consapevolezza e adozione di misure preventive contro l'HIV, ma sugge-

risce anche che queste persone, nonostante la profilassi, possono comunque essere vulnerabili ad altre IST come il MPXV. Questi risultati evidenziano l'importanza di programmi di prevenzione e trattamento integrati che affrontino sia l'HIV sia l'infezione da MPXV.

I dati evidenziano una diffusa presenza di infezioni concomitanti da altre IST tra i pazienti affetti da MPXV, sia in Italia sia nell'Europa Occidentale. Tuttavia, si registrano differenze significative nella prevalenza e nel tipo di tali infezioni tra i due gruppi di studio. Questi risultati sottolineano l'importanza di una valutazione completa e di una gestione adeguata delle IST concomitanti nei pazienti con MPXV. Inoltre, é comune che le persone affette da MPXV abbiano una storia di pregressa infezione da IST, sia in Italia sia nei paesi dell'Europa Occidentale. Ciò enfatizza la fondamentale necessità che un maggior numero di operatori sanitari sia consapevole delle IST, sia concomitanti sia precedenti, e che offrano test, diagnosi, trattamenti e consulenze per ridurre la trasmissione e migliorare la salute sessuale complessiva, promuovendo la consapevolezza e garantendo un accesso equo e frequente ai servizi di prevenzione e cura.

Dal confronto dei dati emerge che i pazienti dell'Europa Occidentale hanno una percentuale piú alta di contatti diretti con persone affette da MPXV rispetto a quelli italiani, suggerendo una maggiore circolazione del virus e un rischio aumentato di trasmissione interumana. Questo sottolinea l'importanza della sorveglianza attiva e della rapida identificazione dei casi di MPXV, insieme alla necessità di adottare misure di controllo delle infezioni e di educazione pubblica per prevenire la diffusione della malattia. Tale sistema di sorveglianza permetterebbe, inoltre, di identificare precocemente e gestire eventuali contatti a rischio piú elevato di sviluppare una malattia grave.

Per quanto riguarda la presentazione dei sintomi sistemici dell'infezione da MPXV, confrontando i pazienti italiani con quelli dell'Europa Occidentale, emergono sia similitudini sia differenze. Mentre alcuni sintomi come la linfadenopatia

e la febbre sono comuni in entrambi i gruppi, vi sono disparità significative in altri sintomi come la faringodinia, l'astenia e la sudorazione notturna. Ipotizziamo che queste variazioni potrebbero essere influenzate da diversi fattori, quali varianti del virus, differenze nella percezione dei sintomi e nell'accuratezza del reporting. Pertanto, è cruciale considerare attentamente queste differenze nella valutazione e nel trattamento dei pazienti affetti da MPXV.

Anche confrontando gli studi italiani con quelli dell'Europa Occidentale riguardo alla tipologia delle lesioni cutanee nei pazienti affetti da MPXV, emergono sia somiglianze sia differenze significative. Mentre entrambi i gruppi presentano papule-pustole e vescicole come sintomi comuni, abbiamo riscontrato variazioni nella frequenza e nella localizzazione delle lesioni. Nei pazienti italiani, le lesioni cutanee si verificano più frequentemente nelle zone genitali e anali, mentre nei pazienti dell'Europa Occidentale sono più diffuse in quasi tutte le aree del corpo, specialmente agli arti e alle mani. Abbiamo ipotizzato che queste differenze potrebbero essere dovute a vari fattori, inclusi diversi protocolli di studio e possibili varianti regionali del virus. È importante considerare queste variazioni nella gestione e nella valutazione dei pazienti affetti da MPXV.

L'analisi dei dati sui viaggi all'estero nelle settimane precedenti all'infezione da MPXV mostra una percentuale leggermente più alta di pazienti italiani rispetto a quelli dell'Europa Occidentale. Questa differenza potrebbe indicare variazioni nelle dinamiche di trasmissione del virus e sottolinea l'importanza di considerare i movimenti internazionali come un fattore chiave nella gestione e prevenzione dell'infezione da MPXV e di altre IST. Pertanto, riteniamo sia essenziale implementare strategie di controllo e prevenzione specifiche per i viaggiatori internazionali al fine di una maggiore sensibilizzazione sui rischi di infezione e una promozione di comportamenti sicuri durante i viaggi.

Abbiamo inoltre riscontrato lievi differenze anche nelle percentuali di vaccinazione contro il vaiolo nei pazienti italiani e in quelli dell'Europa Occidentale,

probabilmente attribuite a diverse politiche vaccinali storiche e strategie di risposta alla malattia. Nonostante il vaccino contro il vaiolo non sia specificamente progettato per il virus MPXV, potrebbe offrire una certa protezione crociata. Tuttavia, la presenza di pazienti vaccinati che hanno comunque contratto l'infezione suggerisce la necessità di ulteriori studi sull'efficacia della vaccinazione contro MPXV e lo sviluppo di vaccini più specifici.

Nei dati italiani emerge un tasso di ricoveri ospedalieri leggermente più elevato rispetto a quelli dell'Europa Occidentale, evidenziando un impatto clinico considerevole dell'infezione da MPXV in Italia. Tuttavia, entrambi i contesti presentano una percentuale significativa di ricoveri, suggerendo anche la presenza di serie complicazioni legate all'infezione. Le differenze nei tassi di ricovero possono derivare da variazioni nella severità dei casi, dai diversi criteri di ricovero ospedaliero, dalla possibilità di accesso alle cure e dalle variabili socio-demografiche e comportamentali tra le popolazioni studiate. Questi risultati sottolineano l'importanza di valutare attentamente e gestire in modo adeguato le complicanze associate all'infezione da MPXV, adattando le strategie terapeutiche in base al contesto specifico.

6.2 Limiti dello studio

I limiti di questo studio retrospettivo osservazionale riguardano principalmente:

- Il numero limitato di studi analizzati, sia italiani che dell'Europa Occidentale;
- Il campione ridotto di pazienti, soprattutto nei dati italiani;
- La mancanza di dati in alcuni studi, specialmente per quanto riguarda l'Europa occidentale, come nel caso delle tipologie di lesioni cutanee, di cui disponiamo solo dati dallo studio francese;
- Dettagli clinici mancanti o incompleti in alcuni studi, limitando la comprensione delle condizioni cliniche dei pazienti;
- La limitata inclusione di nazioni dell'Europa Occidentale nel confronto, con l'attenzione rivolta solo al Regno Unito, alla Francia, alla Spagna e alla Germania.

6.3 Obiettivi futuri

Per migliorare l'efficacia e la portata dello studio retrospettivo, ho identificato alcuni obiettivi futuri. Questi mirano ad includere un numero maggiore di paesi Europei, e non, e ad effettuare confronti piú ampi, al fine di ottenere una comprensione piú completa delle dinamiche relative all'infezione da MPXV a livello globale. Gli obiettivi specifici sono i seguenti:

- Ampliare la ricerca includendo ulteriori Paesi dell'Europa Occidentale, come: Austria, Belgio, Irlanda, Liechtenstein, Lussemburgo, Monaco, Paesi Bassi, Portogallo e Svizzera;
- Confrontare i dati italiani con quelli dell'Europa Occidentale e Orientale, coinvolgendo paesi quali: Bielorussia, Bulgaria, Repubblica Ceca, Estonia, Ungheria, Lettonia, Lituania, Moldavia, Polonia, Romania, Russia (parte europea), Slovacchia e Ucraina;
- Effettuare un'analisi comparativa piú approfondita, valutando le differenze, le similitudini e le tendenze globali riguardanti l'infezione da MPXV tra i dati raccolti in Europa e quelli provenienti da altri Paesi extra UE.

Bibliografia

- [1] Istituto Superiore di Sanit . <https://www.epicentro.iss.it/ist/>.
- [2] OMS. <https://www.who.int/sexually-transmitted-infections>.
- [3] JA Thomas, N Ditchman, and RB Beedle. The impact of knowledge, self-efficacy, and stigma on sti testing intention among college students. *Journal of American College Health*, 70(5):1415–1425, 2022.
- [4] Susan Tuddenham, Matthew M Hamill, and Khalil G Ghanem. Diagnosis and treatment of sexually transmitted infections: a review. *Jama*, 327(2):161–172, 2022.
- [5] OMS. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chlamydia>.
- [6] Istituto Superiore di Sanit . <https://www.epicentro.iss.it/clamidia/epidemiologia-italia>.
- [7] Remco PH Peters, Ute D Feucht, Lindsey de Vos, Phuti Ngwepe, James A McIntyre, Jeffrey D Klausner, and Andrew Medina-Marino. Mother-to-child transmission of chlamydia trachomatis, neisseria gonorrhoeae, and trichomonas vaginalis in hiv-infected pregnant women in south africa. *International journal of STD & AIDS*, 32(9):799–805, 2021.
- [8] Changchang Li, Jason Ong, Weiming Tang, and Cheng Wang. Chlamydia trachomatis infection: Epidemiology, prevention, clinical, and basic science research. *Frontiers in Public Health*, 11:1167690, 2023.

- [9] Toni Darville. Pelvic inflammatory disease due to neisseria gonorrhoeae and chlamydia trachomatis: immune evasion mechanisms and pathogenic disease pathways. *The Journal of infectious diseases*, 224(Supplement_2):S39–S46, 2021.
- [10] M. Moroni, S. Antinori, V. Vullo, and C.M. Mastroianni. *Manuale di malattie infettive - 3 ed.* Edra, 2020.
- [11] Center for disease control and prevention MMWR. *Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines 2021, Recommendations and Reports / Vol. 70 / No. 4.* 2021.
- [12] Seema Shetty, Christina Kouskouti, Uwe Schoen, Nikolaos Evangelatos, Shashidhar Vishwanath, Kapaettu Satyamoorthy, Franz Kainer, and Angela Brand. Diagnosis of chlamydia trachomatis genital infections in the era of genomic medicine. *Brazilian Journal of Microbiology*, 52(3):1327–1339, 2021.
- [13] Magnus Unemo, H Steven Seifert, Edward W Hook III, Sarah Hawkes, Francis Ndowa, and Jo-Anne R Dillon. Gonorrhoea. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1):79, 2019.
- [14] Robert D Kirkcaldy, Emily Weston, Aluisio C Segurado, and Gwenda Hughes. Epidemiology of gonorrhoea: a global perspective. *Sexual health*, 16(5):401–411, 2019.
- [15] Istituto Superiore di Sanità. <https://www.epicentro.iss.it/gonorrea/epidemiologia-italia>.
- [16] OMS. [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/gonorrhoea-\(neisseria-gonorrhoeae-infection\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/gonorrhoea-(neisseria-gonorrhoeae-infection)).
- [17] Alphonse N Ngalame, Mwangelwa Mubiana-Mbewe, and Jodie A Dionne. Genital tract infections in women, pregnancy and neonates. *Obstetrics and Gynecology Clinics*, 49(4):751–769, 2022.

- [18] Eric Y Lin, Paul C Adamson, and Jeffrey D Klausner. Epidemiology, treatments, and vaccine development for antimicrobial-resistant neisseria gonorrhoeae: current strategies and future directions. *Drugs*, 81(10):1153–1169, 2021.
- [19] Norah Kairys and Manish Garg. Gardnerella. 2017.
- [20] Romina Capoccia, Gilbert Greub, and David Baud. Ureaplasma urealyticum, mycoplasma hominis and adverse pregnancy outcomes. *Current opinion in infectious diseases*, 26(3):231–240, 2013.
- [21] Jaweed Ahmed, Jyoti Rawre, Neha Dhawan, Neena Khanna, and Benu Dhawan. Mycoplasma hominis: An under recognized pathogen. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 39(1):88–97, 2021.
- [22] Roshina Gnanadurai and Helen Fifer. Mycoplasma genitalium: a review. *Microbiology*, 166(1):21–29, 2020.
- [23] Anna Gremark and Ove Axelsson. Urogenital ureaplasma urealyticum can cause invasive infection in immunosuppressed patients. *Lakartidningen*, 119:22038, 2022.
- [24] Tong Sun and Jianhua Fu. Analysis of the clinical features of intrauterine ureaplasma urealyticum infection in preterm infants: A case-control study. *Frontiers in pediatrics*, 9:774150, 2021.
- [25] Jean H Saurat, Dan Lipsker, Luc Thomas, Luca Borradori, and Jean M Lachapelle. Dermatologia e malattie sessualmente trasmesse. Edra, 2019.
- [26] Istituto Superiore di Sanit . <https://www.epicentro.iss.it/sifilide/>.
- [27] Istituto Superiore di Sanit . <https://www.epicentro.iss.it/sifilide/epidemiologia-italia>.

- [28] OMS. <https://www.who.int/health-topics/syphilis>.
- [29] Allison Duncan, Nicholas Zingas, Anas Ahmed, and Roger Shih. The great imitator: Latent neurosyphilis revealed after initiation of the immunosuppressive drug secukinumab. *Cureus*, 13(10), 2021.
- [30] Cleo Whiting, Gabrielle Schwartzman, and Amor Khachemoune. Syphilis in dermatology: recognition and management. *American Journal of Clinical Dermatology*, 24(2):287–297, 2023.
- [31] Helle Kiellberg Larsen, Simone Elisabeth Grim, Kirsten Salado-Rasmussen, and Anne Grethe Danielsen. Neurosyphilis. *Ugeskrift for Læger*, 184(13), 2022.
- [32] Maya W Keuning, Gerda A Kamp, Dienneke Schonenberg-Meinema, Julia W Dorigo-Zetsma, Jorrit M van Zuiden, and Dasja Pajkrt. Congenital syphilis, the great imitator—case report and review. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(7):e173–e179, 2020.
- [33] Ferris Satyaputra, Stephanie Hendry, Maxwell Braddick, Pirathaban Sivabalan, and Robert Norton. The laboratory diagnosis of syphilis. *Journal of clinical microbiology*, 59(10):10–1128, 2021.
- [34] Y Luo, Y Xie, and Y Xiao. Laboratory diagnostic tools for syphilis: current status and future prospects. *front cell infect microbiol*. 2021; 10: 574806.
- [35] Istituto Superiore di Sanità. <https://www.iss.it/hiv/aids>.
- [36] OMS. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
- [37] Barbara Suligoi, Laura Camoni, Stefano Boros, Vincenza Regine, Mariano Santaquilani, Maurizio Ferri, Lucia Pugliese, and Patrizio Pezzotti. Camoni l, boros s, regine v, ferri m, santaquilani m, ferri m, pugliese l, pezzotti p, suligoi b. aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da hiv e dei casi di

- aids in italia al 31 dicembre 2013. not ist super sanitá' ; volume 27 - numero 9 supplemento 1 -2014. 11 2014.
- [38] Istituto Superiore di Sanitá. <https://www.epicentro.iss.it/aids/epidemiologia-italia>.
- [39] Myron S Cohen, Theresa Gamble, and Marybeth McCauley. Prevention of hiv transmission and the hptn 052 study. *Annual Review of Medicine*, 71:347–360, 2020.
- [40] Vishal Gaurav and Archana Singal. Aids-related disseminated kaposi's sarcoma. *The Indian Journal of Medical Research*, 152(Suppl 1):S114, 2020.
- [41] A.M.C.L.I.Associazione Microbiologi Clinici Italiani. <https://www.amcli.it/documenti/percorsi-diagnostici/>.
- [42] Avania Bangalee, Sachin Bhoora, and Rivak Punchoo. Evaluation of serological assays for the diagnosis of hiv infection in adults. *South African Family Practice*, 63(4), 2021.
- [43] Claudio Rugarli. Rugarli medicina interna sistematica: Opera in due volumi indivisibili. Edra, 2021.
- [44] Tyler R Kemnic and Peter G Gulick. Hiv antiretroviral therapy. 2018.
- [45] Saida Omarova, Aileen Cannon, Wendy Weiss, Adrienne Bruccoleri, and Joseph Puccio. Genital herpes simplex virusâ€”an updated review. *Advances in Pediatrics*, 69(1):149–162, 2022.
- [46] Mary Jo Groves. Genital herpes: a review. *American family physician*, 93(11):928–934, 2016.
- [47] Nicholas Van Wagoner, Fuad Qushair, and Christine Johnston. Genital herpes infection: Progress and problems. *Infectious Disease Clinics*, 37(2):351–367, 2023.

- [48] Giorgio Bogani, Alessandro Ghelardi, Francesco Sopracordevole, Marco Annoni, Andrea Ciavattini, Luca Giannella, Rosa De Vincenzo, Paolo Cattani, Maggiorino Barbero, Paolo Vercellini, et al. Human papillomavirus (hpv) vaccination: A call for action in italy. *International Journal of Gynecologic Cancer*, pages ijgc–2023, 2023.
- [49] P Giorgi Rossi, Francesco Chini, Piero Borgia, G Gasticchi, Francesca Maria Carozzi, Massimo Confortini, et al. Epidemiologia del papilloma virus umano (hpv), incidenza del cancro della cervice uterina e diffusione dello screening: differenze fra macroaree in italia. *Epidemiol & Prev*, 36:108–119, 2012.
- [50] Istituto Superiore di Sanità. <https://www.epicentro.iss.it/hpv/>.
- [51] OMS. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer>.
- [52] Nadia Kalinganire, Annette Uwizeza, Lynnette Kyokunda, and Cecily Banura. Oral-genital hpv infection transmission, concordance of hpv genotypes and genital lesions among spouses/partners of patients diagnosed with hpv-related head and neck squamous cell carcinoma (hnscc): a scoping review. *Infectious Agents and Cancer*, 18(1):63, 2023.
- [53] M. Pippione. *Dermatologia e malattie sessualmente trasmissibili*. Minerva Medica, 2019.
- [54] Alicia-Rumayor Piña, Felipe-Paiva Fonseca, Fábio-Ramôa Pires, Adalberto-Mosqueda Taylor, José-Manuel Aguirre-Urizar, Oslei-Paes de Almeida, et al. Benign epithelial oral lesions—association with human papillomavirus. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 24(3):e290, 2019.
- [55] Ciro Comparetto and Franco Borruto. Cervical cancer screening: A never-ending developing program. *World Journal of Clinical Cases: WJCC*, 3(7):614, 2015.

- [56] Christopher J Kim, Scott P Campbell, Armand Allkanjari, and Aaron C Lentz. Update on the medical and surgical management of urethral condyloma. *Sexual Medicine Reviews*, 10(2):240–254, 2022.
- [57] Fulvio Borella, Niccolò Gallio, Luca Mangherini, Paola Cassoni, Luca Bertero, Chiara Benedetto, and Mario Preti. Recent advances in treating female genital human papillomavirus related neoplasms with topical imiquimod. *Journal of Medical Virology*, 95(11):e29238, 2023.
- [58] Ioannis Ntanasis-Stathopoulos, Anastasios Kyriazoglou, Michalis Liontos, M Dimopoulos, and Maria Gavriatopoulou. Current trends in the management and prevention of human papillomavirus (hvp) infection. *J. BUON*, 25(3):1281–1285, 2020.
- [59] Monica Soliman, Ololade Oredein, and Crispin R Dass. Update on safety and efficacy of hpv vaccines: focus on gardasil. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*, 10(2):101, 2021.
- [60] Istituto Superiore di Sanità. <https://www.epicentro.iss.it/tumori/cancerdayhpv>.
- [61] Noele P Nelson, Ruth Link-Gelles, Megan G Hofmeister, José R Romero, Kelly L Moore, John W Ward, and Sarah F Schillie. Update: recommendations of the advisory committee on immunization practices for use of hepatitis a vaccine for postexposure prophylaxis and for preexposure prophylaxis for international travel. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67(43):1216, 2018.
- [62] Mindie H Nguyen, Grace Wong, Edward Gane, Jia-Horng Kao, and Geoffrey Dusheiko. Hepatitis b virus: advances in prevention, diagnosis, and therapy. *Clinical microbiology reviews*, 33(2):10–1128, 2020.
- [63] Nandan S Gokhale, Alexa BR McIntyre, Melissa D Mattocks, Christopher L Holley, Helen M Lazear, Christopher E Mason, and Stacy M Horner. Altered

- m6a modification of specific cellular transcripts affects flaviviridae infection. *Molecular cell*, 77(3):542–555, 2020.
- [64] Steven Roger, Alexandra Ducancelle, Hélène Le Guillou-Guillemette, Catherine Gaudy, and Françoise Lunel. Hcv virology and diagnosis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 45(3):101626, 2021.
- [65] Joseph B Bikowski Jr. Molluscum contagiosum: the need for physician intervention and new treatment options. *Cutis*, 73(3):202–206, 2004.
- [66] Alexander KC Leung, Benjamin Barankin, and Kam LE Hon. Molluscum contagiosum: an update. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*, 11(1):22–31, 2017.
- [67] Francesco Lacarrubba, Giuseppe Micali, Andrea Calogero Trecarichi, Enrica Quattrocchi, Giuseppe Monfrecola, and Anna Elisa Verzì. New developing treatments for molluscum contagiosum. *Dermatology and Therapy*, 12(12):2669–2678, 2022.
- [68] Jennifer Nyame, Saranya Punniyakotti, Kanav Khera, Rashmi Saxena Pal, Nithya Varadarajan, and Prachi Sharma. Challenges in the treatment and prevention of monkeypox infection; a comprehensive review. *Acta Tropica*, page 106960, 2023.
- [69] Eskild Petersen, Anu Kantele, Marion Koopmans, Danny Asogun, Adesola Yinka-Ogunleye, Chikwe Ihekweazu, and Alimuddin Zumla. Human monkeypox: epidemiologic and clinical characteristics, diagnosis, and prevention. *Infectious Disease Clinics*, 33(4):1027–1043, 2019.
- [70] OMS. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>.
- [71] Jasndeeep Kaler, Azhar Hussain, Gina Flores, Shehreen Kheiri, and Dara Desrosiers. Monkeypox: a comprehensive review of transmission, pathogenesis, and manifestation. *Cureus*, 14(7), 2022.

- [72] Aatish Patel, Julia Bilinska, Jerry CH Tam, Dayana Da Silva Fontoura, Claire Y Mason, Anna Daunt, Luke B Snell, Jamie Murphy, Jack Potter, Cecilia Tuudah, et al. Clinical features and novel presentations of human monkeypox in a central london centre during the 2022 outbreak: descriptive case series. *bmj*, 378, 2022.
- [73] Christian Hoffmann, Heiko Jessen, and Christoph Boesecke. Monkeypox in germany: Initial clinical observations. *Deutsches Ärzteblatt international*, 119, 2022.
- [74] Istituto Superiore di Sanità. <https://www.epicentro.iss.it/mpox/epidemia-2022>.
- [75] Giulia Ciccarese, Antonio Di Biagio, Bianca Bruzzone, Antonio Guadagno, Lucia Taramasso, Giorgio Oddenino, Giorgia Brucci, Laura Labate, Vanessa De Pace, Mario Mastrolonardo, et al. Monkeypox outbreak in genoa, italy: Clinical, laboratory, histopathologic features, management, and outcome of the infected patients. *Journal of Medical Virology*, 95(2):e28560, 2023.
- [76] Andrea Antinori, Valentina Mazzotta, Serena Vita, Fabrizio Carletti, Danilo Tacconi, Laura Emma Lapini, Alessandra Dâ€™Abramo, Stefania Cicalini, Daniele Lapa, Silvia Pittalis, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of four cases of monkeypox support transmission through sexual contact, italy, may 2022. *Eurosurveillance*, 27(22):2200421, 2022.
- [77] Andrea Bassi, Vincenzo Piccolo, Michele de Gennaro, Barbara Simoni, and Carlo Mazzatenta. Human monkeypox italian locoregional small cluster. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 50:102471, 2022.
- [78] Federica Ferraro, Anna Caraglia, Alessia Rapiti, Danilo Cereda, Francesco Vairo, Giovanna Mattei, Francesco Maraglino, and Giovanni Rez-

- za. multiple introductions of mpv in italy from different geographic areas. *Eurosurveillance*, 27(23):2200456, 2022.
- [79] Yael Hammerschlag, Gina MacLeod, Georgina Papadakis, Asiel Adan Sanchez, Julian Druce, George Taiaroa, Ivana Savic, Jamie Mumford, Jason Roberts, Leon Caly, et al. Monkeypox infection presenting as genital rash, australia, may 2022. *Eurosurveillance*, 27(22):2200411, 2022.
- [80] A Carugno, M Parietti, G Ciccarese, A Campanati, F Diotallevi, L Atzori, R Balestri, S Caccavale, F Bellinato, SV Benatti, et al. Clinical-epidemiological aspects of the monkeypox 2022 epidemic: a multicenter study by the italian sidemast group of sexually transmitted, infectious and tropical diseases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, pages 1–7, 2023.
- [81] Pierluigi Francesco Salvo, Damiano Farinacci, Francesca Lombardi, Arturo Ciccullo, Enrica Tamburrini, Rosaria Santangelo, Alberto Borghetti, and Simona Di Giambenedetto. Clinical presentation of human monkeypox virus infection during the 2022 outbreak: descriptive case series from a large italian research hospital. *Virology Journal*, 20(1):214, 2023.
- [82] Luigi Pisano, Martina Turco, and Nicola Pimpinelli. Response to the clinical spectrum of human monkeypox: An italian single-centre case series. the experience of an std centre in florence. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 37(6):e723–e725, 2023.
- [83] Hugh Adler, Susan Gould, Paul Hine, Luke B Snell, Waison Wong, Catherine F Houlihan, Jane C Osborne, Tommy Rampling, Mike BJ Beadsworth, Christopher JA Duncan, et al. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the uk. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(8):1153–1162, 2022.

- [84] Valeria Gaspari, Giada Rossini, Silvia Robuffo, Luca Rapparini, Alessandra Scagliarini, Alessandra Mistral De Pascali, Bianca Maria Piraccini, and Tiziana Lazzarotto. Monkeypox outbreak 2022: Clinical and virological features of 30 patients at the sexually transmitted diseases centre of santâ€™orsola hospital, bologna, northeastern italy. *Journal of Clinical Microbiology*, 61(1):e01365–22, 2023.
- [85] Italo F Aromolo, Carlo A Maronese, Gianluca Avallone, Andrea Beretta, Francesca L Boggio, Giulia Murgia, Dario A Marletta, Francesca Barei, Carlo G Carrera, Stefano Ramoni, et al. Clinical spectrum of human monkeypox: An italian single-centre case series. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 37(3):e368–e371, 2023.
- [86] Morgane Mailhe, Anne-Lise Beaumont, Michael Thy, Diane Le Pluart, Ségolène Perrineau, Nadhira Houhou-Fidouh, Laurène Deconinck, Chloé Bertin, Valentine Marie Ferré, Marie Cortier, et al. Clinical characteristics of ambulatory and hospitalized patients with monkeypox virus infection: an observational cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, 29(2):233–239, 2023.
- [87] Davide Moschese, Giacomo Pozza, Andrea Giacomelli, Davide Mileto, Maria Vittoria Cossu, Martina Beltrami, Alberto Rizzo, Maria Rita Gismondo, Giuliano Rizzardini, and Spinello Antinori. Natural history of human monkeypox in individuals attending a sexual health clinic in milan, italy. *Journal of Infection*, 86(1):e18–e20, 2023.
- [88] Caterina Candela, Angelo Roberto Raccagni, Elena Bruzzesi, Costanza Bertoni, Alberto Rizzo, Gloria Gagliardi, Diana Canetti, Nicola Gianotti, Davide Mileto, Maria Rita Gismondo, et al. Human monkeypox experience in a tertiary level hospital in milan, italy, between may and october 2022: Epidemiological features and clinical characteristics. *Viruses*, 15(3):667, 2023.

- [89] Emily A Siegrist and Joseph Sassine. Antivirals with activity against mpox: a clinically oriented review. *Clinical infectious diseases*, 76(1):155–164, 2023.
- [90] Monica Cenkowski, Beverly Wudel, and Vanessa Poliquin. Vaginal trichomoniasis. *CMAJ*, 194(6):E217–E217, 2022.