

## VAGINITI E VAGINOSI

F. De Seta, Ricci G., M. Piccoli, F. Panerari, E. De Ambrosi, C. Pozzobon, S. Guarnieri, S. Guaschino

Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo  
Università degli Studi di Trieste- IRCCS B. Garofolo

Le patologie infettive dell'apparato genitale femminile rappresentano uno dei problemi medici più diffusi e comportano, oltre al disagio fisico e psicologico per la paziente, una spesa sanitaria di proporzioni astronomiche.

Benché le cause di vulvovaginiti siano diverse e numerose, e non sempre di natura infettiva, risulta oggi evidente che circa il 95% di tali disturbi deriva da 5 condizioni principali:

- Vaginosi batterica (VB)
- Vulvovaginite da Candida (VVC)
- Infezioni genitali da: Chlamydia trachomatis, Herpes virus, o Neisseria gonorrhoeae
- Eccessiva leucorrea (non infettiva)
- Vaginite da Trichomonas vaginalis.

Tra queste, le tre infezioni più frequentemente diagnosticate sono la VB, la VVC e, da ultima, la vulvovaginite da Trichomonas. Di pertinenza dell'apparato genitale superiore (cervice, salpingi ecc) vengono ascritte le infezioni clamidiali e gonococciche.

### Vaginosi batterica

La Vaginosi Batterica (VB) è una sindrome polimicrobica caratterizzata da una radicale modificazione dell'ecosistema vaginale consistente in particolare nella sostituzione della normale flora lattobacillare da parte di flora patogena a prevalente composizione anaerobia. Il termine "vaginosi" viene utilizzato per sottolineare che nel corso di tale tipo di infezione, pur verificandosi un aumento delle perdite vaginali, non è possibile dimostrare la presenza di un vero e proprio stato infiammatorio e quello "batterica" per indicare che la sindrome è caratterizzata da un'abnorme quantità di batteri in vagina, di cui la componente anaerobica è la maggiore. Da un punto di vista patogenetico si osserva dunque un incremento esponenziale della concentrazione batterica vaginale: in condizioni fisiologiche la vagina contiene circa  $10^6$ - $10^7$  microrganismi/grammo di tessuto, mentre in corso di VB tale concentrazione può aumentare fino a  $10^9$ - $10^{10}$ .

In corso di VB si osserva una sostituzione della flora vaginale normale con una flora mista costituita prevalentemente da *Gardnerella vaginalis* ed anaerobi obbligati (*Bacteroides* spp, *Mobiluncus* spp, *Peptostreptococci*) in associazione ad una netta diminuzione della flora lattobacillare normale.

La concentrazione delle suddette specie anaerobie di circa 1000/10000 volte superiore al normale e la loro frequente correlazione con la MIP, il parto pretermine, la rottura prematura delle membrane (PROM), le corioamioniti ed alcune infezioni puerperali rende ragione della particolare attenzione che la letteratura dedica a questa singolare patologia.

La VB è diagnosticata nel 25-40% di donne afferenti a centri MST, nel 15 - 20% di donne in gravidanza. Le forme totalmente asintomatiche raggiungono percentuali di prevalenza che variano dal 5 al 15% nella popolazione generale rendendo ancora più difficile l'identificazione di una popolazione a rischio ed il giusto inquadramento nosologico della malattia.

Il quadro clinico è caratterizzato da perdite vaginali maleodoranti che si evidenziano soprattutto in alcuni momenti come la fase pre e post-mestruale e postcoitale. Molto raramente queste perdite sono accompagnate da prurito, bruciore e dispareunia. La leucorrea appare omogenea, di colorito bianco-grigiastro, uniformemente aderente alle pareti vaginali.

La diagnosi della VB si basa essenzialmente su criteri clinici e sull'osservazione al microscopio, dopo colorazione di GRAM, del secreto vaginale. I criteri clinici utilizzati correntemente nella pratica clinica sono quelli suggeriti da Amsel e consistono in: 1) leucorrea omogenea; 2) pH vaginale > 4,5; 3) positività del "fish" test (odore caratteristico allorché si mette a contatto il secreto vaginale con poche gocce di KOH) ; 4) presenza di "clue cells" sul vetrino a fresco. La presenza di almeno tre di questi criteri è necessaria per porre diagnosi certa di VB. Il vetrino colorato secondo la metodica di GRAM viene valutato mediante lo score di Nugent (valutazione semiquantitativa) e permette una diagnosi dell'infezione distinguendo una franca VB (score da 7 a 10) da quelle forme di VB "border line" (score da 3 a 6) a tutt'oggi di difficile valutazione clinica e terapeutica. Sono invece da ritenersi sane, non affette da VB, donne con score < di 3. Diversi lavori in letteratura hanno sottolineato anche l'affidabilità diagnostica del Pap test rispetto al metodo Gram con valori di sensibilità (55%) e di predittività positiva (96%) che indurrebbero un utilizzo dell'esame citologico nell'ottica di una politica di screening dell'infezione medesima laddove ci sia l'impossibilità della lettura di un esame batterioscopico con colorazione di Gram.

Minkoff e coll., già nel 1984 , hanno pubblicato i risultati di uno studio longitudinale su 233 gravide seguite dalla 14a settimana sino al parto e sottoposte ad esami colturali per la ricerca di *Bacteroides*, *Mycoplasma h.*,

Trichomonas v. , miceti, HSV e Chlamydia t.. La VB è stata diagnosticata nel 31.8% dei casi, di essi circa il 50% è andato incontro a parto pretermine. La presenza di Bacteroides è stata inoltre associata a parto pretermine (RR 1.4), PROM (RR 2.8) e parti di feto di basso peso (<2500 gr.). Il dato, probabilmente sovrastimato in quanto riferito ad una popolazione selezionata (razza negra e basso livello socioeconomico) per fattori di rischio di VB, è stato successivamente confermato dalla letteratura.

Innumerevoli lavori pubblicati negli anni successivi hanno suffragato l'associazione tra la presenza di VB ed alcune complicanze ostetrico perinatali, quali la coriomnioite, il parto pretermine, la rottura prematura delle membrane, il basso peso alla nascita e l'endometrite puerperale.

Numerosi sono i dati a nostra disposizione per quanto riguarda le modalità di trattamento delle pazienti con VB. In linea generale le caratteristiche del farmaco "ideale" sono rappresentate da :

- 1) efficacia in vivo ed in vitro nei confronti di Gardnerella vaginalis ed anaerobi ;
- 2) modesta azione sulla flora lattobacillare;
- 3) scarsi effetti collaterali sistemici e/o locali;
- 4) possibile utilizzo in gravidanza.

La mancanza a tutt'oggi, di trials su casistiche sufficientemente ampie che ci permettano di codificare delle linee guida e di considerare la reale necessità di un trattamento antibiotico sicuro, efficace e curativo in donne con VB ma asintomatiche, inficia i dati di molti lavori presenti in letteratura. Gli studi di correlazione tra VB e parto pretermine suggeriscono, d'altra parte, che il trattamento antibiotico dell'infezione può ridurre la frequenza del parto pretermine.

A tal proposito diviene però problematico definire quale debba essere l'antibiotico di prima scelta. Il metronidazolo orale è da sempre considerato il trattamento di prima scelta nelle BV per la sua attività contro gli anaerobi associati. Il Lattobacillo è inoltre insensibile all'azione del metronidazolo favorendone quindi la ricolonizzazione a scapito degli altri germi patogeni. Diversi studi sconsigliano l'uso del metronidazolo in gravidanza, per il suo effetto mutageno, almeno limitatamente al 1° trimestre di età gestazionale. È tuttavia auspicabile l'utilizzo del metronidazolo esclusivamente per via topica. Secondo le linee guida pubblicate dal Center of diseases control (CDC) di Atlanta : "...essendo controindicato il metronidazolo durante il 1° trimestre di gravidanza, una crema vaginale a base di clindamicina (la formulazione vaginale è da preferirsi all'orale per la minore esposizione del feto al farmaco) rappresenta il trattamento ottimale dell'infezione. Durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza, si può utilizzare il metronidazolo orale, sebbene

le formulazioni topiche di metronidazolo gel o clindamicina crema siano da preferirsi.....Sono necessari trials randomizzati controllati che verifichino la diminuzione di outcome avversi in gravide con VB sottoposte a trattamento antibiotico".

Tale consensus edito nel 1993 è parzialmente criticabile alla luce dei diversi lavori pubblicati su importanti riviste internazionali in questi ultimi anni che tenderebbero a favorire l'utilizzo del metronidazolo orale in qualsiasi epoca di gravidanza, in quanto unico presidio farmacologico realmente efficace sia nel curare la VB che nel prevenire il parto pretermine. Non a caso le nuove "Guidelines STD 2002" consigliano di curare la VB in gravidanza solo in pazienti sintomatiche, in epoca precoce di gravidanza e con trattamento orale con metronidazolo (250mg 3 volte al dì per 7gg) o clindamicina (300mg 2 volte al dì per 7gg).

Fino a questo momento è estremamente difficile proporre delle linee guida. In Italia si evita l'utilizzo del metronidazolo per via orale, si è invece più propensi all'utilizzo di formulazioni orali o topiche di preparati a base di clindamicina .

La clindamicina ha una elevata attività battericida contro i batteri anaerobi e più modesta nei confronti della *G. vaginalis*. La somministrazione per via sistemica evidenzia in genere percentuali di risoluzioni cliniche e/o microbiologiche molto elevate, paragonabili a quella del metronidazolo.

Discordanti sono invece i dati della letteratura nei confronti della formulazione topica della clindamicina. Tale formulazione ha un assorbimento sistemico scarso (circa il 4%), determinando livelli plasmatici di farmaco estremamente bassi e riducendo di conseguenza, la possibilità di incidenza di effetti collaterali sistemici. Ma pur a fronte di una dimostrata efficacia clinica e microbiologica di tale formulazione nella cura della VB si ritiene, oramai quasi unanimemente che la clindamicina crema vaginale al 2% non migliorerebbe l'outcome della gravidanza. La modesta quota di fallimenti terapeutici potrebbe essere legata alla scarsa sensibilità del *Mobiluncus curtisii* all'azione del farmaco.

Altri farmaci come l'ampicillina (via orale e topica), l'eritromicina (via orale), la meclociclina (Via parenterale o topica) e la benzidamina possono essere impiegati come farmaci di seconda linea.

### **Candida**

La vulvovaginite micotica (VVC) è una malattia tipica dell'età riproduttiva. Per la sua diffusione praticamente ubiquitaria, per la sua frequenza e per gli aspetti

debilitanti sia sul piano fisico che psichico che tale patologia comporta, assume notevole rilievo una sua corretta valutazione diagnostica e l'importanza di un'efficace terapia.

L'agente eziologico responsabile della vulvovaginite micotica, repertato nella quasi totalità dei casi, appartiene al genere *Candida*. Le diverse forme fenotipiche che possono essere evidenziate tramite microscopia a fresco sono costituite dalle blastospore (trasmissione e diffusione della malattia) associabili alla colonizzazione vaginale asintomatica e dai miceti germinati (ife: invasione tissutale), associabili piuttosto a malattia sintomatica. Numerose sono le specie di *Candida* di cui circa dieci sono quelle patogene per l'uomo. Se si procede alla tipizzazione, è possibile riconoscere che in circa il 50% dei casi la specie responsabile della malattia è la *Candida albicans*, nel 20% la *C. glabrata*, in circa il 10% sia la *C. krusei* che la *C. tropicalis*, mentre altre specie sono isolabili in meno dell'1% (*C. pseudotropicalis*, *parapsilosis*, *stellatoidea*, *guilliermondii*, *viswanathii*, *zeylanoides*

Il 75% delle donne manifesta almeno una volta nella vita un episodio di VVC; nel 40/50% si verifica un secondo episodio, mentre nel 5-9% si sviluppa una forma di VVC recidivante (almeno 3 episodi di VVC in un anno, confermati colturalmente).

Pur essendo annoverata tra le malattie a trasmissione sessuale, la VVC deve essere ritenuta un'infezione opportunistica di origine endogena, più che un'infezione esogena da contagio. Solo in una ridotta percentuale di casi è possibile riconoscere la presenza di fattori predisponenti, fra i quali sono da ricordare la gravidanza, il diabete mellito mal compensato, l'immunodepressione o immunocompromissione, la terapia corticosteroidica o antibiotica a largo spettro, l'assunzione di contraccettivi orali, la presenza di una concomitante malattia a trasmissione sessuale. Nei casi cosiddetti «idiopatici» è possibile che intervengano meccanismi diversi imputabili ad una particolare risposta di tipo allergico, ad abitudini igieniche o a processi di trasmissione inter o intrapersonali.

Nella patogenesi della VVC il primo evento è rappresentato dall'ingresso del microrganismo in vagina e alla sua adesione alle cellule della mucosa vaginale. Il potere di adesione è maggiore per la *Candida albicans* rispetto alle specie non *albicans*, e ciò spiegherebbe almeno in parte, la minore diffusione di queste ultime. Qualsiasi fattore in grado di aumentare il contenuto glicogenico, e quindi il substrato nutritivo, o di ridurre la carica dei lattobacilli vaginali, con conseguente minore competizione per il glicogeno ed una sua maggiore disponibilità, può influenzare la capacità patogena dei funghi nel canale vaginale, provocando la malattia.

L'infezione da Candida si può manifestare in forma asintomatica, acuta o recidivante. La sintomatologia è quasi costantemente caratterizzata da prurito intenso vaginale e/o vulvare, che nelle recidive è segno evidente di componente allergica, associato a leucorrea talora scarsa, densa, con aspetto «a ricotta». Irritazione più o meno diffusa, bruciore vulvovaginale, dispareunia e disuria sono altri sintomi spesso presenti. In particolare, il bruciore è particolarmente frequente durante la minzione a causa delle escoriazioni da grattamento. Talora, quando vi è forte bruciore vaginale con perdite scarse si può sospettare un'infezione da Candida glabrata.

All'esame clinico, il reperto di placche bianche, caseose, parzialmente aderenti alla mucosa vaginale, al collo uterino e all'orifizio vulvare è fortemente suggestivo per una VVC. I sintomi in genere si accentuano una settimana prima dell'inizio della mestruazione, e possono manifestarsi con un edema del vestibolo vaginale e delle grandi labbra. Meno frequente è il riscontro di vescicole, pustole o ulcerazioni. E' chiaro che tali sintomi possono risultare variamente associati fra loro e in genere vi è una correlazione direttamente proporzionale tra entità della colonizzazione micotica ed intensità di segni e sintomi. Nel 20% circa dei partners di donne affette da VVC è possibile osservare un rash penieno postcoitale.

La relativa mancanza di segni e sintomi specifici non permette una diagnosi esclusivamente clinica ma richiede anche l'isolamento dell'agente patogeno attraverso l'esame microscopico o colturale. Nell'esame microscopico dello striscio vaginale si può notare la presenza di filamenti (ife) e spore; l'aggiunta di una goccia di idrossido di potassio al 10% consente di escludere la presenza di pseudoife, clue cells (reperto patognomonico di vaginosi batterica) o di Trichomonas v. che presenta un tipico movimento propulsivo. Il pH vaginale è quasi sempre acido, con valori inferiori a 4,5, mentre la tendenza a valori superiori riguarda in genere le infezioni da vaginosi batterica, Trichomonas o flora mista. L'esame colturale rimane però il mezzo più sensibile per la diagnosi di VVC. I terreni maggiormente utilizzati sono il Sabouraud, il Nickerson ed il Microstix-Candida.

L'isolamento del ceppo micotico, la valutazione della sensibilità agli agenti micotici e l'eliminazione dei fattori predisponenti all'infezione prima citati risultano determinanti per il raggiungimento del successo terapeutico. Varie sono le possibilità e gli schemi di trattamento, che permettono di aumentare la compliance della paziente. Mentre non esistono dati certi indicanti un miglior outcome terapeutico in relazione alla via di somministrazione (specie per i primi episodi di VVC), risulta importante sottolineare il sempre più frequente ricorso a terapie a breve termine nei casi di VVC e di profilassi a lungo termine in tutti i casi di recidiva. Le terapie topiche consistono nella somministrazione del

farmaco sotto forma di candelette, crema od ovuli, applicabili la sera prima di coricarsi: in questo modo si realizzano gli obiettivi di prolungare al massimo il tempo di contatto fra il farmaco e la mucosa vaginale per un efficace assorbimento e di minimizzare le perdite conseguenti alla stazione eretta. Attualmente i farmaci più utilizzati sono gli azoli, che presentano un ampio spettro di azione contro i miceti ed un'alta attività antimicotica.

La somministrazione locale di tali farmaci rende possibile il loro utilizzo anche durante la gravidanza. Infatti, unitamente all'ottima azione fungicida ed agli scarsi e poco frequenti effetti collaterali (irritazione locale, senso di bruciore, reazioni allergiche), il rapido metabolismo epatico riduce i livelli ematici di farmaco a tal punto, da non determinare un pericolo teratogeno per il feto.

Da ricordare ancora, sebbene metodi poco utilizzati, l'impiego del violetto di genziana in soluzione acquosa all'1% e delle capsule di acido bórico, supporti eventualmente utili nei casi di recidiva o di resistenza ai trattamenti convenzionali. Il rispetto, comunque, di alcune norme igieniche e di profilassi risulta utile a prevenire il ripetersi di manifestazioni, che, per durata ed intensità, possono essere definite invalidanti sia sul piano fisico che psicologico.

### **Trichomonas vaginalis**

La tricomoniasi è un'infezione sessualmente trasmessa causata da un protozoo, il *Trichomonas vaginalis* che fu descritto per la prima volta da Donnè nel 1836 ed erroneamente ritenuto per molti anni un comune commensale.

Il *Trichomonas vaginalis* è un protozoo flagellato, generalmente di forma ovoidale, del diametro di 10-20 µm, provvisto di 4 flagelli liberi anteriori e di un flagello posteriore grazie ai quali il microrganismo si assicura la locomozione arrivando ad estendere la propria lunghezza di 2-3 volte la norma. Abitualmente descritto come anaerobio, in vitro richiede condizioni di moderata anaerobiosi.

L'incidenza della tricomoniasi è di difficile valutazione nella popolazione generale in quanto in molti Paesi non è sottoposta all'obbligo di registrazione. La prevalenza dell'infezione in gruppi specifici è strettamente correlata con il livello di attività sessuale: dal 5% nella popolazione generale, al 13-25% nelle pazienti afferenti ad ambulatori ginecologici, fino al 75% nelle prostitute. Tra le pazienti dei Centri per MST la prevalenza di tricomoniasi varia tra il 7-32%. Molte sono le linee di evidenza che supportano l'importanza dell'acquisizione della tricomoniasi per contatto sessuale. L'85% delle partners di maschi infetti risulta positivo, il 70% dei partners di donne infette è positivo nelle 48 ore successive all'ultimo rapporto, solamente il 30% resta positivo dopo 2 settimane. Gli uomini portatori asintomatici sono il più importante vettore e serbatoio della malattia. Non ben documentata risulta l'acquisizione non venerea

della malattia per contatto genitale di liquidi extracorporei, la cui manifestazione perinatale ne è la forma più frequente.

Il meccanismo attraverso il quale *Trichomonas vaginalis* causa la malattia è a tutt'oggi non chiaro. Nelle donne adulte con tricomoniasi il microrganismo è isolato nel tratto urinario nel 5% dei casi ed in vagina nel 95% dei casi con interessamento del solo epitelio squamoso. L'uretra e le ghiandole di Skene sono infettate nel 90% dei casi. In età prepubere, non essendo la vagina sito di crescita del *Trichomonas vaginalis*, spesso il tratto urinario è il solo sito di infezione

La percentuale di donne portatrici di *Trichomonas vaginalis* che lamentano sintomi varia, in relazione a molti fattori, dal 50 al 90%. Tra le donne asintomatiche circa il 30% sviluppa sintomi entro 6 mesi..

Il 50-75% di donne con tricomoniasi lamenta leucorrea, descritta come maleodorante dal 10% di esse, il prurito vaginale nel 25-50% dei casi spesso severo. Può essere altresì riferita una sintomatologia soggettiva di dispareunia, pollachiuria e disuria. Le algie pelviche non sono particolarmente comuni, essendo riportate solo nel 5-12% dei casi e probabilmente legate ad un senso di discomfort derivante da una linfadenite pelvica. Data però la frequente associazione della tricomoniasi con altri agenti a trasmissione sessuale, bisognerebbe sempre sospettare una concomitante salpingite. Nella maggior parte dei casi i sintomi si esacerbano durante o immediatamente dopo il periodo mestruale. All'esame obiettivo la vulva si presenta diffusamente eritematosa, spesso edematosa e con possibili escoriazioni. La tipica leucorrea da *Trichomonas vaginalis* viene spesso descritta come giallo-verdastra e schiumosa; tuttavia solo una stretta minoranza di casi presenta queste tipiche caratteristiche. La perdita è grigia in circa  $\frac{3}{4}$  delle pazienti è gialla o verde in meno della metà dei casi. La parete vaginale si presenta eritematosa, in alcuni casi con un aspetto di tipo granulare. Diffuse emorragie puntiformi possono conferire alla cervice un caratteristico aspetto a fragola (colpite maculare) visibile ad occhio nudo solo nell'1% dei casi e sotto guida colposcopica nel 45% dei casi. Può talora non esserci alcun segno obiettivo di flogosi vaginale.

I neonati (4-17%) da madre infettata possono contrarre l'infezione nell'attraversamento del canale del parto con particolare interessamento del tratto urinario. A differenza di altre Malattie a Trasmissione sessuale, non sono note complicazioni a medio e lungo termine della tricomoniasi; in gravidanza i dati presenti in letteratura riportano incrementata incidenza di parto pretermine, di rottura prematura delle membrane e di endometrite post-partum specie in caso di associazione con Vaginosi Batterica. Benché patogenomici, sintomi e segni di infezione non bastano, da soli, ad una sicura diagnosi di tricomoniasi. L'osservazione diretta del parassita al microscopio e/o

la coltura devono confermare la natura della vaginite. La tricomoniasi urogenitale risulterebbe, infatti indistinguibile clinicamente, da qualsiasi forma di uretrite non gonococcica o di altra natura.

L'esame microscopico a fresco, eseguito su vetrino dopo sospensione del secreto vaginale in soluzione salina, consente di riconoscere facilmente il parassita che conserva la sua caratteristica motilità propulsiva. Inoltre i PMN, che in secreti di donne sane sono presenti in rapporto 1:1 con le cellule epiteliali, risultano numerosi, più piccoli rispetto al parassita ed immobili. Basta l'osservazione di un singolo *Trichomonas* per porre una corretta diagnosi. Sfortunatamente però l'esame a fresco rivela presenza del parassita solo nel 40-80% delle donne infette. Il PAP test della cervice ha una sensibilità del 60-70%, del tutto equivalente a quella dello striscio a fresco. I metodi di identificazione mediante anticorpi immunofluorescenti o mediante ELISA pur avendo una sensibilità superiore al 90%, sono da considerarsi, a tutt'oggi, sperimentali. La coltura rappresenta perciò, a pieno titolo, il metodo gold standard. Possiede infatti una sensibilità del 95% e può essere utilizzata anche nel maschio, per la ricerca del protozoo su sedimento urinario, dopo massaggio prostatico.

Il solo farmaco efficace contro il *Trichomonas v.* è il metronidazolo o i derivati 5-nitroimidazolici (tinidazolo, ornidazolo ecc.), che sono attivi non solo sul protozoo, ma anche su tutti i microrganismi anaerobi, sia di natura protozoaria (*Entamoeba histolytica*, *Giardia Lamblia*) che di natura batterica (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Gardnerella vaginalis*). La frequente concomitanza nella donna di infezioni dell'uretra e delle ghiandole periuretrali impone la scelta di una terapia sistemica per l'eradicazione del parassita; la terapia topica da sola, pur curando la vulvovaginite, espone a successive reinfezioni endogene. Il trattamento elettivo, 2 gr. di metronidazolo (o di analoga dose di altro derivato 5-nitroimidazolico) per os, in dose unica ed esteso anche al partner, determina una percentuale di guarigione dell' 82-88%. Il trattamento della tricomoniasi in gravidanza presenta non pochi problemi in relazione alla tossicità dei nitroimidazoli, che sono in grado di attraversare la placenta. Tuttavia le limitazioni sono assolute solo per il primo trimestre, nel quale ci si deve limitare a trattamenti topici, in grado comunque di alleviare la sintomatologia. Nel secondo e nel terzo trimestre, non sono state segnalate complicazioni fetali dopo somministrazione in dose unica di metronidazolo per via orale, che può quindi essere prescritto nei casi di effettiva necessità.

Data l'alta percentuale di fallimento terapeutico delle terapie locali (creme o candele vaginali), queste devono essere riservate sempre e solo ai casi nei quali esiste una controindicazione al trattamento sistemico con metronidazolo.

## BIBLIOGRAFIA :

Danesino V., Guaschino S. : "Malattie sessualmente trasmesse e la Malattia Infiammatoria pelvica". In : Danesino V. e coll. "La Clinica Ostetrica e Ginecologica ", Masson Editore 1996

Carosi G. e coll. : "Infezione da Chlamydia trachomatis". In : Guaschino S. : "Le infezioni in Ginecologia ed Ostetricia" Vol 3/2 , Piccin Editore 1995

Schachter J. : " Biology of Chlamydia trachomatis". In : Mardh P.A . "Sexually transmitted diseases" , Mc Graw Hill, New York 1984

Danesino V., Guaschino S. : "Le infezioni". In : Danesino V. e coll. "La Clinica Ostetrica e Ginecologica ", Masson Editore 1996

Catalano P.M. e coll : " Incidence of genital herpes simplex at the time of delivery in women with known risk factors". Am. J. Obstet. Gynecol. 1991, 164 :1303

Gibbs R.S. e coll. : " Management of cervical herpes infection in pregnancy". Obstet. Gynecol. 1988, 71 :779