



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Dottorato di Ricerca in Scienze Infettivologiche
XXIV ciclo

Tesi

Le Infezioni del Basso Tratto Riproduttivo nelle donne migranti irregolari: esperienze in un ambulatorio ginecologico dedicato , confronti con la popolazione residente e considerazioni sulle variabili che condizionano l'ecosistema vaginale.

Coordinatore

Prof V. Vullo

Tutors

Prof. E. Calzolari

Prof.ssa F. Chiarini

Prof.ssa P. Massetti

Dottorando

Dott.ssa V. Marcone

Introduzione

“*Health for all*” è l’obiettivo totalizzante e imperativo che l’Organizzazione Mondiale della Sanità ha sancito il 21 ottobre 2011 nella *Rio Political Declaration on Social Determinants of Health* ribadendo come le disuguaglianze delle condizioni di salute degli individui nella popolazione mondiale, siano esse intese in termini di prevalenza e incidenza di patologie in determinati gruppi sociali o aree geografiche o in qualità di inique e inefficaci offerta, accessibilità e fruizione dell’assistenza sanitaria, sono sicuramente evitabili e inaccettabili politicamente, socialmente ed economicamente .

L’obiettivo di buona salute per tutti, vero e proprio *Millennium Development Goal*, oltre che un democratico diritto per l’individuo e un dovere per gli organismi preposti, è il fondamento dello sviluppo sostenibile e del benessere sociale, che a loro volta sono essenziali al raggiungimento e mantenimento delle condizioni di pace e sicurezza .

Si tratta di un obiettivo riassuntivo degli otto che furono sanciti nel 2000 dal Patto delle Nazioni Unite (Fig.1), alcuni dei quali incentrati su temi di salute ed altri su aspetti socio-economici, apparentemente distinti ma tutti interdipendenti .

E' evidente che se talune patologie sono figlie del degrado e della povertà, altrettanto vero è che in assenza di salute lo sviluppo è irrealizzabile.

Gli obiettivi 3 e 5 inequivocabilmente enfatizzano con modalità specifica l'importanza della tutela della salute materna e dell'accesso ai sistemi di salute riproduttiva, la lotta alle disparità di genere e l'*empowerment* della donna in qualità di elemento portante dello sviluppo sostenibile.

Fig.1 *Millennium Development Goals*

| |
|---|
| <p>1 Eradicare la povertà estrema e la fame</p> <ul style="list-style-type: none">• Dimezzare, fra il 1990 e il 2015, la percentuale di persone il cui reddito è inferiore ad 1 \$ al giorno• Raggiungere un'occupazione piena e produttiva e un lavoro dignitoso per tutti, inclusi donne e giovani• Dimezzare, fra il 1990 e il 2015, la percentuale di persone che soffre la fame |
| <p>2 Rendere universale l'educazione primaria</p> <ul style="list-style-type: none">• Assicurare che ovunque, entro il 2015, i bambini, sia maschi che femmine, possano portare a termine un ciclo completo di istruzione primaria |
| <p>3 Promuovere l'eguaglianza di genere e l'empowerment delle donne</p> <ul style="list-style-type: none">• Eliminare le disparità di genere nel campo dell'educazione primaria e secondaria, preferibilmente entro il 2005, e a tutti i livelli educativi entro il 2015 |
| <p>4 Ridurre la mortalità infantile</p> <ul style="list-style-type: none">• Ridurre di due terzi, fra il 1990 e il 2015, il tasso di mortalità infantile sotto i 5 anni |
| <p>5 Migliorare la salute materna</p> <ul style="list-style-type: none">• Ridurre di tre quarti, fra il 1990 e il 2015, il tasso di mortalità materna |
| <p>• Raggiungere, entro il 2015, l'accesso universale ai sistemi di salute riproduttiva</p> |
| <p>6 Combattere l'AIDS, la malaria e le altre malattie</p> <ul style="list-style-type: none">• Arrestare entro il 2015, invertendo la tendenza, la diffusione dell'HIV/AIDS• Raggiungere entro il 2010 l'accesso universale alle cure contro l'HIV/AIDS per tutti coloro che ne hanno bisogno• Arrestare entro il 2015, invertendo la tendenza, l'incidenza della malaria e delle altre principali malattie |
| <p>7 Assicurare la sostenibilità ambientale</p> <ul style="list-style-type: none">• Integrare i principi dello sviluppo sostenibile all'interno delle politiche e dei programmi dei paesi e invertire la tendenza alla perdita di risorse ambientali• Ridurre la perdita di biodiversità raggiungendo, entro il 2010, una riduzione significativa del tasso di perdita• Dimezzare entro il 2015 la percentuale di persone che non ha accesso all'acqua potabile e agli impianti igienici di base• Entro il 2020 raggiungere un significativo miglioramento delle condizioni di vita di almeno 100 milioni di abitanti delle baraccopoli |
| <p>8 Sviluppare una partnership globale per lo sviluppo</p> <ul style="list-style-type: none">• Rivolgersi ai bisogni specifici dei paesi meno avanzati, di quelli privi di sbocco al mare e dei piccoli stati insulari in via di sviluppo• Sviluppare un sistema commerciale e finanziario più aperto, regolamentato, prevedibile e non discriminatorio• Trattare globalmente i problemi legati al debito dei PVS• In cooperazione con le aziende farmaceutiche, rendere possibile nei PVS l'accesso ai farmaci essenziali con costi sostenibili• In cooperazione con il settore privato, rendere disponibili i benefici delle nuove tecnologie, specialmente per quanto riguarda l'informazione e la comunicazione |

I determinanti sociali della salute comprendono l'integrazione, il lavoro, le condizioni di vita, l'alimentazione, lo stress, le risorse economiche e l'accessibilità dei servizi assistenziali sanitari.(Machado 2009; United Nations: Economic and Social Commission for Asia and the Pacific 2007; Wagstaff for World Bank 2001)

In tale ottica la tutela delle fasce più fragili e disagiate della popolazione , ivi compresi naturalmente i gruppi di migranti, soprattutto se irregolari, appare cruciale.

Popolazioni migranti e salute

Il fenomeno delle migrazioni costituisce di fatto una delle manifestazioni della globalizzazione e come tale dovrebbe essere interpretato il suo riflesso multiforme sulla realtà sociale dei singoli Paesi

Esso è storicamente connesso ai cambiamenti demografici e al modellamento in divenire delle società (contrasta l'invecchiamento delle comunità, possiede un sano potenziale intrinseco di produttività e sviluppo, è fonte di ricchezza ed evoluzione culturale) da sempre mostrando un impatto non trascurabile su esigenze e strategie di salute pubblica (Machado 2009)

Le Nazioni Unite hanno definito nel 2005 la persona migrante come 'any person who lives temporarily or permanently in a country where he or

she was not born, and has acquired some significant social ties to this country'. (UNESCO 2005) . E' evidente come questa vasta categoria racchiuda in sè una serie di tipologie diverse di soggetti ove si faccia riferimento agli aspetti legali, di diritto del lavoro, o alle motivazioni che hanno spinto alla migrazione: un rifugiato è diverso da un migrante "regolare" (dotato di documenti), un migrante "irregolare" può essere giunto come tale o esserlo diventato dopo un variabile periodo di permanenza e attività; inoltre se è vero che povertà e desiderio di riscatto sono i maggiori "drivers", una non trascurabile quota di richiedenti asilo, di vittime di tratta, di lavoranti stagionali determina la multiforme umanità mobile.

Infine anche la motivazione legata al settore educativo è in crescita. (Di Cerbo PA 2001).

Tali differenze influenzano l'integrazione sociale e diventano esse stesse determinanti di salute.

Il fenomeno migratorio, peraltro, si compone di tre momenti, ciascuno ineliminabile nell'analisi dello stato di salute (Machado 2009):

- fase pre-ingresso: riflette il profilo epidemiologico del Paese di origine
- fase di transizione : il viaggio, talora attraverso Paesi intermedi, può influenzare lo stato di salute della persona migrante

- fase post-ingresso: il processo di adattamento alle condizioni di lavoro/vita del Paese ospite ugualmente influenza le condizioni di salute della persona migrante

Come già preliminarmente esposto, fattori sociali, culturali e legali condizionano la salute psico-fisica della persona: sembra dunque piuttosto evidente che la povertà, l'inadeguata nutrizione, le condizioni di sovraffollamento di dimore di dubbia agibilità, la prostituzione forzata o vissuta come necessità, i rischi occupazionali legati all'assenza di training e tutela, sono tra i maggiori determinanti delle cosiddette patologie dell'indigenza e del degrado quali tubercolosi, HIV, malattie sessualmente trasmesse, epatiti, parassitosi, traumi in soggetti assimilati alle fasce più estreme e indigenti della società, quali spesso i migranti sono. (Lemma 1990; Geraci, 1992; Morrone et al, 1992; Costa 1993; Salmaso 1994; Colucci et al. 2006; Pezzoli, et al. 2009; Vullo et al. 2009).

Il pregiudizio e l'intolleranza, nonché una miope concezione della società e della storia, sono spesso alla base della mancata comprensione di questo progressivo fenomeno di dissipazione del patrimonio di salute che potenzialmente affligge il migrante una volta giunto nel Paese ospite: è verosimile che egli parta sano dalla propria Terra (migrante pioniere) - in quanto solo i soggetti più giovani e in buone condizioni sono in grado

di perseguire, in termini di potenziale fisico e psichico, quel progetto di riscatto che perseguono - e che poi veda erodersi gradualmente quel patrimonio di buona salute in ragione delle condizioni di vita che subisce nel Paese ospite.

Questo descritto è il cosiddetto “ *effetto migrante sano*” più volte descritto in letteratura . (Kandula NR 2004, Geraci, e Marceca, 1998, Gallisot, 1997, Geraci, 1996 ; Geraci, Marceca e Del Vecchio1995).

La teoria supporta l'evidenza che le patologie d'importazione si siano dimostrate, nella prima generazione di migranti, di minor frequenza di quelle acquisite nel paese ospitante e di quelle cosiddette di adattamento.

L'immigrato e in particolare questo “immigrato pioniere”, non reca malattie esotiche, come periodicamente evocato, ma piuttosto è una persona da tutelare e proteggere dal punto di vista sanitario. Sfuggono ovviamente a questo schema interpretativo le situazioni in cui il migrante sia portatore di patologie che, in quanto ancora asintomatiche, o per scarso livello sanitario del paese di origine, o perché culturalmente non considerate come tali (emblematica è la consuetudine all'infestazione malarica in paesi ad altissima endemia), non lo scorraggino a partire. Vi sono tra queste alcune patologie infettive (ad esempio l'epatite B, la sifilide sierologica, il morbo di Chagas, l'infezione da HIV, eventualmente anche la tubercolosi che tuttavia molto risente delle condizioni di vita nel paese ospite), che, pur essendo altrimenti

determinate dallo stile di vita (povertà e degrado) assunto dopo l'approdo nel Paese ospite, sono ad alta endemia in alcuni Paesi di esodo, e meritano dunque, presso le destinazioni, attenti sorveglianza e controllo, come raccomandato dall'Unione Europea con richiesta all'ECDC (European Centre for Diseases Prevention and Control) di produrre dei report specifici (ECDC 2009).

L'accessibilità e la fruibilità dei servizi sanitari rivestono, come è facile capire, un ruolo chiave sia nella definizione delle condizioni di salute in ingresso, dunque nella sorveglianza e nelle misure terapeutiche eventualmente necessarie, che nel mantenimento a lungo termine dell'*effetto migrante sano* , tramite estensione e rimodellamento dei programmi di educazione sanitaria (con linguaggi adeguati) e di prevenzione.

La fruibilità dell'assistenza sanitaria è ad un tempo determinante e risultato dell'integrazione; la tutela della salute della persona migrante è vantaggiosa per l'intera comunità, in termini sia sanitari che socioeconomici e di produttività.

La non onerosità delle prestazioni, condizionata a sua volta dalle risorse economiche del Paese ospitante prima ancora che dalla corretta definizione del profilo epidemiologico del target, è anch'essa condizione necessaria al raggiungimento degli obiettivi di salute sociale.

Si ricordi che preesistenti vissuti traumatici possono non raramente condizionare una discreta incidenza di disturbo post-traumatico da stress in rifugiati e richiedenti asilo.

Questo dato si aggiunge agli altri, con essi evidenziando la grande criticità che assume la corretta formazione degli operatori del settore sanitario, poiché la consapevole interpretazione del termine cultura e la preliminare ineliminabile acquisizione degli strumenti volti a riconoscere la cultura che anima ciascun soggetto migrante sono il fondamento di un efficace intervento diagnostico-terapeutico.

Il report dello European Centre for Diseases Prevention and Control datato 2009 descrive come il 70% delle persone straniere sul territorio europeo provenga da aree del Est-Sudest-Europa e Nord-Africa, pur essendo presenti rappresentanze non trascurabili e crescenti dall'America Latina, dall'Asia e dall'Africa Subsahariana (Eurostat 2008).

Il pattern del fenomeno migratorio nei diversi Paesi è influenzato da fattori geografici, culturali e politici.

Gli aspetti socio-sanitari della realtà multietnica: lo scenario italiano.

Sono 4.570.317 gli stranieri residenti in Italia al 1° gennaio 2011. I cittadini rumeni, con quasi un milione di residenti (9,1% in più rispetto

all'anno precedente), rappresentano la comunità straniera prevalente (21,2% sul totale degli stranieri) (Istat 22 settembre 2011).

Gli stranieri in Italia tuttavia, nella loro totalità, provengono da quasi 150 paesi diversi, di tutti i continenti.

Questa è una caratteristica peculiare dell'immigrazione nel nostro Paese che ha fatto evocare l'immagine di un caleidoscopio di persone, culture e religioni e ha connotato la popolazione anche di diversità per patrimonio genetico (in rapporto ad alcune malattie ereditarie per altro ancora estremamente rare) e per capacità di adattarsi e interagire con il nuovo sistema sociale e sanitario del paese ospite.

Nel dossier di ricerca prodotto nell'anno 2000 dalla Agenzia romana per la preparazione del Giubileo, è particolarmente apprezzabile il contributo della Caritas Diocesana di Roma che fotografava, analizzava e interpretava il fenomeno *migrazione e salute* consentendoci a dieci anni di distanza di operare un confronto con la realtà odierna, rilevando certamente nella espansione, crescita e articolazione dei centri dedicati alla salute della persona migrante nonché nei provvedimenti attuati in materia regolamentare dal SSN, un miglioramento e una evoluzione preziose, tuttavia comprendendo che molti aspetti culturali di base, oltre alla persistente esiguità di dati scientifico-epidemiologici specifici ed

omogenei utili per lo sviluppo, costituiscono tuttora tanto una barriera al raggiungimento degli obiettivi quanto una sfida da vincere.

Di fatto in passato per molti anni gli immigrati sono stati esclusi dalla possibilità di un accesso ordinario al Servizio Sanitario Nazionale, non hanno avuto garantito il diritto alla salute, non sono entrati nelle casistiche ufficiali, negli studi epidemiologici, nella programmazione sanitaria.

La loro presenza visibile, soprattutto nelle grandi città ha però innescato timori e pregiudizi anche in campo sanitario che ufficialmente non conosceva il tema e non poteva rispondere, alimentando sospetti e insicurezza.

Dagli inizi degli anni Ottanta, una vasta rete di organismi di volontariato si è attivata in tutta Italia per rispondere a questa esigenza sanitaria.

Un'area critica: le Infezioni del Tratto Riproduttivo (RTIs) .

Le donne migranti e i loro bambini sembrano particolarmente vulnerabili e suscettibili all'effetto di particolari fattori di rischio cui si trovano esposti nel Paese ospite : in particolare la povertà, lo stress, l'alimentazione inadeguata, l'emarginazione, la promiscuità, la prostituzione subita- anche quando occasionale frutto della necessità- e la

già citata difficoltà di fruizione dell'assistenza sanitaria nonché l'esclusione dai programmi di screening, incidono negativamente sulla salute riproduttiva delineando un focus di intervento necessario in tale ambito (Machado 2009).

In questo scenario l'OMS indica come priorità assoluta, prerequisito di tutti gli 8 MDGs e non solo del numero 5 come verrebbe intuitivo pensare, il controllo delle Infezioni del Tratto Riproduttivo (ITR) e delle Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) (Horton R. 2006; WHO 2012).

IST e ITR sono entità distinte, anche se sovrappontisi, poiché non tutte le ITR hanno trasmissione sessuale: le ITR endogene e iatrogeniche necessitano infatti di un focus specifico di screening, prevenzione e terapia in epoca preconcezionale e in gravidanza nonché di un protocollo adeguato di prevenzione in ambito ospedaliero per quanto attiene alle procedure endocavitarie sia ginecologiche che puerperali.

La figura 1 riassume le principali caratteristiche clinico-epidemiologiche delle IRT.

Fig.1: IRT e IST

| | Where they come from | How they spread | Common examples |
|---------------------------------|---|--|--|
| Endogenous infections | Organisms normally found in vagina | Usually not spread from person to person, but overgrowth can lead to symptoms | Yeast infection, bacterial vaginosis |
| Sexually transmitted infections | Sexual partners with STI | Sexual contact with infected partner | Gonorrhoea, chlamydia, syphilis, chancroid, trichomoniasis, genital herpes, genital warts, HIV |
| Iatrogenic infections | Inside or outside the body: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Endogenous (vagina) ▪ STI (cervix or vagina) ▪ Contamination from outside | By medical procedures or following examination or intervention during pregnancy, childbirth, the postpartum period or in family planning (e.g., IUD insertion) and gynaecology settings. Infection may be pushed through the cervix into the upper genital tract and cause serious infection of the uterus, fallopian tubes and other pelvic organs. Contaminated needles or other instruments, e.g. uterine sounds, may transmit infection if infection control is poor. | Pelvic inflammatory disease (PID) following abortion or other transcervical procedure. Also, many infectious complications of pregnancy and postpartum period. |

Modificata da: World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research: Sexually transmitted and other reproductive tract infections: a guide to essential practice. The WHO 2005. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241592656.pdf>

Il rilievo che la sorveglianza di queste patologie assume è motivato dall'impatto riproduttivo clamoroso che quasi tutte hanno, e soprattutto dalla dimensione della loro diffusione nonché dalla possibilità di prevenzione e, in alcuni casi di cura, che le caratterizza.

Si stima che nel mondo siano più di 340 milioni le ITR curabili ogni anno, e molte di più quelle non curabili e, tra le donne, quelle non sessualmente trasmesse. (The WHO 2005)

Queste infezioni sono tra le più importanti cause di mortalità e morbidità materna e perinatale, e le loro complicanze possono determinare invalidità permanente per infertilità (fig 2)

In particolare:

- le sequele ginecologiche di ITR/IST come la Malattia Infiammatoria Pelvica (PID) con il suo corteo di sterilità, dolore pelvico cronico e temibili gravidanze extrauterine;
- le sequele ostetriche quali la sindrome del Parto Prematuro, la sindrome da Risposta Infiammatoria Fetale con danno connatale e disabilità;
- le sequele postpartum identificabili con le emorragie puerperali secondarie

sono responsabili della maggior quota di malattia delle donne nei Paesi Poveri del mondo , nonché di un terzo delle morti materne ogni anno. (WHO 2012; Romero et al. 2002; Goncalves 2002; Yhoon BH 2000; Romero et al. 2000; Romero et al. 1998; Gomez 1998)

Fig 2: sequele di ITR/IST

| Disease or complication | Risk | Situation in low-resource communities |
|--------------------------------|---|---|
| Cervical infection | Gonorrhoea or chlamydia in the cervix can ascend to the upper genital tract. Transcervical procedures increase risk of ascending infection. | Gonorrhoea and chlamydial infection may be 10 to 100 times more common in low-income communities than high-income communities. |
| PID | Estimated 8–10% of chlamydia and 8–20% of gonorrhoea infections progress to PID. | Estimated gynaecology admissions related to pelvic infection: 17–40% in Africa; 15–37% in South-East Asia. |
| Postabortion infection | Estimated 10–23% of women with chlamydia and 15% with gonorrhoea develop upper genital tract infection after unsafe abortion. | Accounts for 7–29% of maternal deaths in developing regions when abortion is performed unsafely. |
| Postpartum infection | Rare with normal delivery if nothing introduced into vagina during labour. | Infection following vaginal delivery up to 10 times more common in developing countries; accounts for up to 30% of maternal deaths. |
| Infertility | Risk of infertility 15–25% after one episode of PID, 50–60% after third episode. Rates higher where antibiotic treatment is not available. | Most infertility related to infection. |
| Ectopic pregnancy | 6–10 times greater risk in women who have had PID. | Up to 32 ectopic pregnancies per 1000 live births in Africa. |

Modificata da: World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research: Sexually transmitted and other reproductive tract infections: a guide to essential practice. The WHO 2005. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241592656.pdf>

E' peraltro documentata la magnificazione del rischio di acquisizione e trasmissione dell'HIV in presenza di ITR/IST (Fig.3); infine sono noti il rapporto di causalità tra infezione cronica da HPV e carcinoma ano-genitale (in particolare della cervice uterina) e il carattere curabile delle

displasie HPV correlate. (Laga 1993; CDC 1998; Fleming DT, Wasserheit JN. 1999; Wasserheit JN. 1992; Cuzick 2010)

Il controllo delle IST/ITR può diminuire il rischio e dunque l'incidenza di nuovi casi di HIV contemporaneamente abbassando i costi, peraltro notoriamente importanti, del management dei casi di HIV.(WHO 2006)

Fig 3: Magnificazione del rischio di acquisizione/trasmissione di HIV in pazienti con ITR/IST

| | |
|--|--|
| <p>HIV is transmitted in the same way as other STIs; prevention of STIs also prevents sexual transmission of HIV infection</p> <p>Effective treatment of STIs decreases the amount of HIV in genital secretions and makes HIV transmission less likely</p> | <p>Many STIs/RTIs increase the risk of acquiring HIV infection as well as the chances of transmitting it to others—by as much as 50–300 times per contact when a genital ulcer is present, for example. HIV transmission is more likely when STIs/RTIs are present for several reasons:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ HIV can easily pass through breaks in the skin or mucous membranes caused by genital ulcers.▪ HIV can attach to the many white blood cells that are present in genital discharges.▪ Large amounts of HIV are found in ulcers and genital fluid (semen, cervical secretions) of people with certain STIs. |
|--|--|

Modificata da: World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research: Sexually transmitted and other reproductive tract infections: a guide to essential practice. The WHO 2005. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241592656.pdf>

Il rischio complessivo di tali patologie si concentra nelle fasce fragili o disagiate della popolazione, ivi comprese quelle delle comunità dei migranti nei Paesi ospiti. Essi sono più esposti non solo ad acquisirle per via del basso tenore di vita che sono costretti ad adottare , ma anche a

maggiormente patirne le sequele cliniche per la difficoltà di accesso all'assistenza, per l'esclusione dai programmi di educazione sanitaria, nonché per una serie di tabù, pressioni sociali esterne, difficoltà anche culturali o religiose che costituiscono altrettanta barriera alla diagnosi e alla terapia.

La difficoltà di accedere ai servizi sanitari pubblici specializzati (centri MST, ambulatori dermato-venereologici e ginecologici), unita alla difficoltà economica di garantirsi le cure, rende tali soggetti pressoché 'invisibili' alle strutture istituzionalmente preposte alla cura e alla sorveglianza. Ancor più difficilmente realizzabili, per la difficoltà di raggiungere efficacemente queste persone, risultano gli interventi di prevenzione ed educazione sanitaria. (Fig 4).

Fig. 4: Barriere alla prevenzione di
ITR/IST

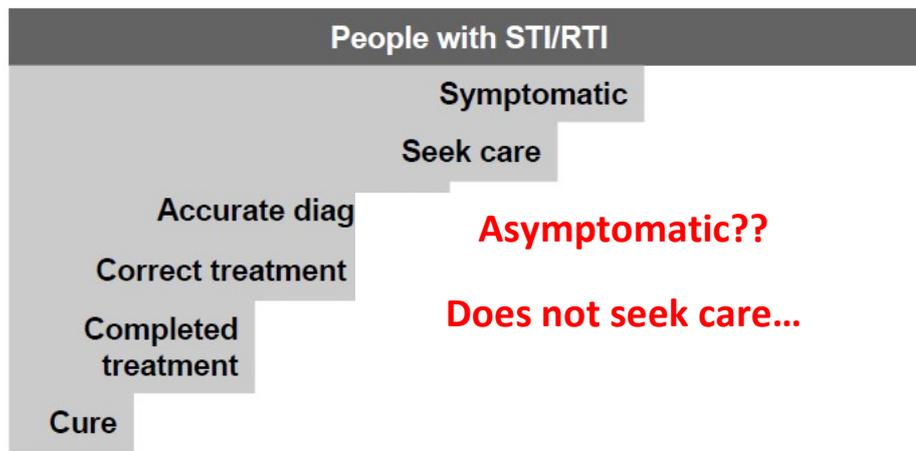
| What is the problem? | What can be done? |
|---|---|
| Poverty and labour migration separate families and lead to risky sexual behaviour. | Economic and social policies that reduce family separation may reduce risk and vulnerability. |
| Low status of women limits economic options and leads to risky sexual behaviour. Women may exchange sex for money or other forms of support. Low status also means little control over decisions and less ability to negotiate with partners. | Educational and employment opportunities for girls reduce the economic pull of sex work, empower women and reduce STI risk. |
| Poor health care services have little to offer for prevention and care of STI/RTI. | Improved health care services mean better prevention and care. |
| People do not have easy access to health care facilities. | Reducing barriers such as cost, distance, limited clinic hours and long waiting times means better access to care. |
| People do not use health care facilities (poor health-care-seeking behaviour). | Better awareness of STI/RTI symptoms and complications, and promotion of improved health care services will convince more people to use services. |

Modificata da: World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research: Sexually transmitted and other reproductive tract infections: a guide to essential practice. The WHO 2005. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241592656.pdf>

Questo scenario, unito al carattere **asintomatico** di molte RTIs/STIs e perfino di alcune loro sequele, impone l'attuazione di una sorta di screening di tipo opportunistico, il cosiddetto **“no missed opportunities approach”**, che sfrutti i servizi assistenziali più generici o a maggior afflusso (pianificazione familiare, screening oncocitologico, assistenza

prenatale e puerperale) per l'attuazione della sorveglianza e delle terapie nei soggetti in età riproduttiva che più beneficiano dell'intervento (Fig 5).

Fig 5: necessità del catch up delle asintomatiche



Modificata da: World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research: Sexually transmitted and other reproductive tract infections: a guide to essential practice. The WHO 2005. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241592656.pdf>

Si ricordi che l'80% dei casi non complicati di infezione cervicale da Chlamydia e il 50% dei casi di Vaginosi Batterica sono asintomatici; che una quota non trascurabile di infezioni gonococciche e molte delle infezioni da Trichomonas vaginalis possono ugualmente esserlo, e che esistono casi, stimati in quota crescente, di MIP asintomatica (*silent PID*) emergente a posteriori in soggetti affetti da occlusione tubarica, sindrome aderenziale e sterilità con anamnesi negativa per MIP classica sintomatica

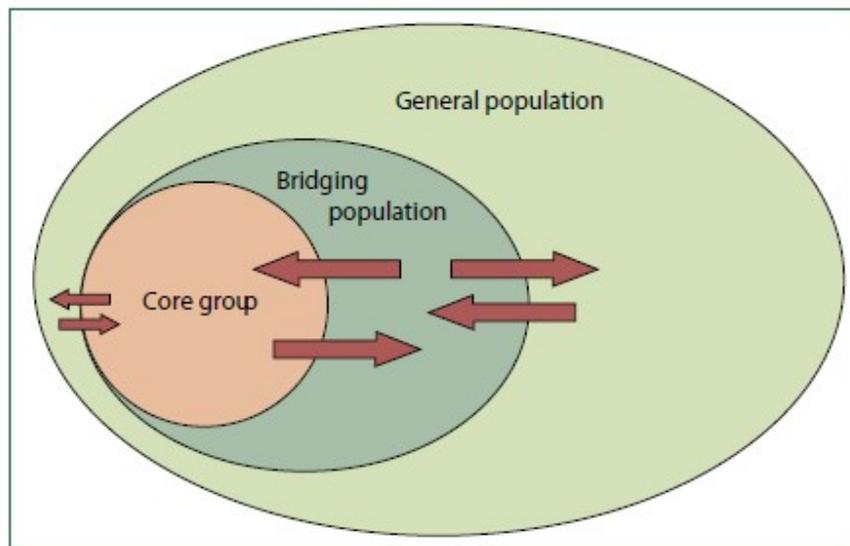
. (Paavonen 2012; Centers for Disease Control and Prevention 2010; Hay 2001).

Si comprende dunque l'importanza di una strategia di screening opportunistico nell'intento di minimizzare l'impatto riproduttivo delle infezioni asintomatiche e di quelle sintomatiche non correttamente diagnosticate e curate.

Inoltre è noto che per quanto attiene alle infezioni a trasmissione sessuale l'individuazione corretta della *core population* è di cruciale importanza per minimizzare la prevalenza e l'incidenza dei casi, così come l'educazione al *contact tracing* consente di interrompere la catena di trasmissione.

Secondo uno schema piuttosto classico: la *core population* può sostenere fenomeni epidemici, e la popolazione ponte può essere responsabile di una trasmissione sporadica alla popolazione generale (Fig 6).

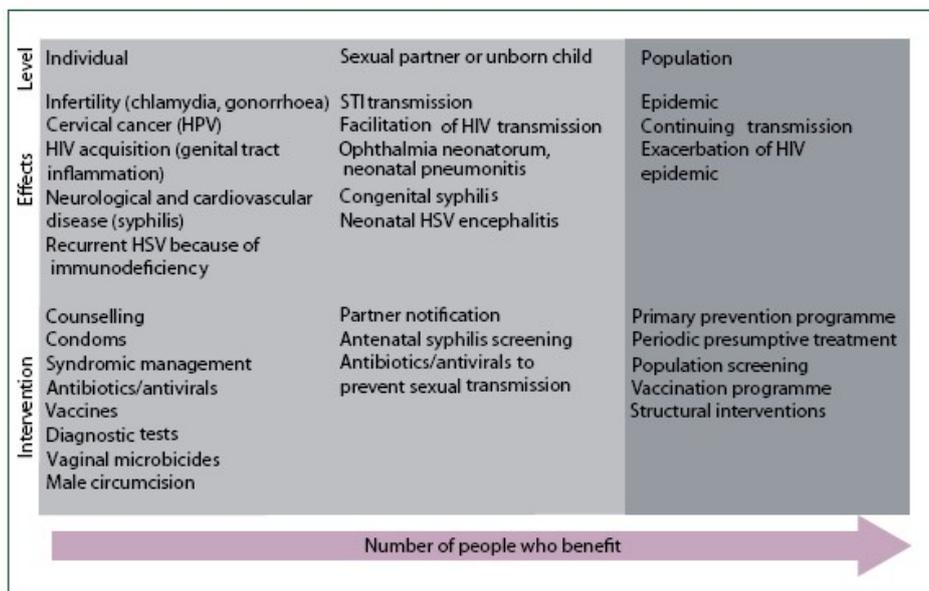
Fig 6: dinamiche di trasmissione delle IST nei diversi strati della popolazione



Modificato da : Nicola Low, Nathalie Broutet, Yaw Adu-Sarkodie, Pelham Barton, Mazedra Hossain, Sarah Hawkes. Global control of sexually transmitted infections. The Lancet Sexual and Reproductive Health Series, October 2006.

Il *sexual network* che caratterizza queste dinamiche è alla base degli effetti che le IST sortiscono a diversi livelli: individuale, riproduttivo, materno-fetale e infantile, comunitario e di salute pubblica (Fig 7).

Fig 7: livelli di impatto delle IST



Modificato da : Nicola Low, Nathalie Broutet, Yaw Adu-Sarkodie, Pelham Barton, Mazeda Hossain, Sarah Hawkes. Global control of sexually transmitted infections. The Lancet Sexual and Reproductive Health Series, October 2006

Nonostante le IST causino malattia, morte, invalidità e povertà, ciò non è evidentemente abbastanza perché le comunità superino lo stigma e il pregiudizio e investano in misure di sorveglianza ed efficaci programmi di prevenzione.

Dall'applicazione della *strategia globale* mirata l'OMS si aspetta di minimizzare entro il 2015 il rischio complessivo di HIV e IST, di offrire omogeneamente strumenti ed algoritmi diagnostici e mezzi terapeutici ai centri di assistenza primaria, infine di ridurre significativamente le sequele ginecologiche, ostetriche e neonatali di tali infezioni (The WHO 2006)

Le scelte diagnostiche : un altro punto critico

E' impensabile poter ambire al raggiungimento degli obiettivi chiave già esposti in tema di strategia globale per la lotta alle IST/ITR e in definitiva al raggiungimento degli obiettivi del millennio, senza aver sviluppato e diffuso gli strumenti diagnostici accurati e validati allo scopo (The WHO 2006).

I costi di talune metodiche, in special modo di quelle più moderne e sensibili di amplificazione del genoma del patogeno investigato (NAATs), ma anche delle più semplici immunofluorescenze dirette, che richiedono anche peraltro l'utilizzo di un microscopio, nonchè delle tradizionali colture e della sierologia, rendono la diagnostica di laboratorio di buon livello inapplicabile in contesti privi di risorse o nei Paesi in via di sviluppo, in cui anche il training del personale medico e tecnico può essere inadeguato.

La conseguenza di ciò è che *l'approccio sindromico*, che sfrutti algoritmi ben articolati e testati nei soggetti sintomatici e utilizzi schemi terapeutici anche ad ampio spettro, e sia eventualmente associato ad una strategia empirico-presuntiva di trattamento per le categorie a rischio (sex workers, tossicodipendenti, già trattati per IST maggiore...) risulta essere la soluzione benefit-saving and cost-saving *nei contesti a basso standard economico e sanitario*, pur con la consapevolezza che essa è sufficientemente efficace nella sindrome da perdita vaginale e assai poco accurata in caso di cervicitis ovvero anche inutile nei casi di sorveglianza delle infezioni asintomatiche. (The WHO 2005).

In tutti gli altri contesti la diagnostica ottimale per accuratezza deve imperativamente avvalersi di NAATs, di esami microscopici a fresco e dopo colorazione di Gram, di colture e identificazioni, di sierologia e test di screening ematici, tutti i precedenti dovendo essere usati come consapevole integrazione dell'esame clinico-anamnestico.(The WHO 2005).

L'approccio sindromico esclusivo è da considerarsi inadeguato e immotivato in contesti sviluppati , ivi compresa l'Italia, e il case-management non trova davvero posto nel caso di infezioni meritevoli di screening come la *C. trachomatis*, e dimostra scarsa specificità nei casi di discomfort vulvo-vaginale per i quali l'esame microscopico a fresco consente invece l'individuazione immediata del/dei patogeni e la cura estemporanea mirata del caso minimizzando terapie inadeguate, ritardi diagnostici, sequele, selezione di ceppi resistenti .

L'esame microscopico a fresco si integra, oltre che alla clinica, alla misurazione del PH vaginale e all'esecuzione dello *sniff test* con idrossido di potassio al 10% : la diagnosi estemporanea, accurata, a

basso costo che si ottiene rende questa metodica ideale anche per contesti con poche risorse ma ancora capaci di investimenti minimi.

E' tuttavia necessario un training specifico che renda il ginecologo/dermatologo/infettivologo competente e abile alla identificazione microscopica estemporanea delle diverse componenti cellulari e microbiche dell'ecosistema vaginale e alla loro corretta interpretazione (Donders 1996; Donders 2007)

Coloro che non avessero esperienza di microscopia a fresco possono avvalersi della colorazione di Gram per la valutazione della flora vaginale, con lo svantaggio di aumentare i tempi e i costi di diagnosi dovendo peraltro avvalersi dell'ausilio del microbiologo esperto. (Donders 1996; Verhelst 2005).

Il dialogo con un laboratorio a standard medio/ alto è altrettanto indispensabile per l'attuazione di screening e la diagnosi di cerviciti asintomatiche .

Nei casi in cui la scarsa *compliance* della/del paziente renda rischiosa l'attesa della diagnosi di laboratorio ove essa fosse indicata, o il setting specifico di incontro per la consultazione non fosse dotato di alcun

device, l'approccio sindromico è ammesso e verosimilmente utile anche in contesti sviluppati, soprattutto in caso di ulcere veneree e ulcere genitali.(The WHO 2005).

Obiettivo della ricerca

La sorveglianza delle Infezioni Ginecologiche del BTR nelle popolazioni migranti può fornire dati utili alla individuazione di eventuali analogie o differenze di incidenza/prevalenza e fattori di rischio nel confronto con la popolazione italiana, nell'ottica di opportuni adeguamento potenziamento e perfezionamento delle conoscenze , delle risorse e delle strategie applicative di prevenzione e terapia per la tutela della salute personale e riproduttiva di gruppi epidemiologicamente ancora poco conosciuti e con frequenti robuste difficoltà di accesso ai servizi assistenziali.

Le casistiche ad oggi disponibili in merito alla realtà italiana sono eterogenee nei risultati eppure accomunate dal medesimo verosimile *bias* di selezione, dovuto alla over-rappresentazione dei centri venereologico/dermatologici e risultante nella descrizione quasi esclusiva delle MST “classiche”, i cui dati sono anche più facilmente ricavabili attraverso registri di statistiche correnti a causa dell'obbligo di notifica. Una sorta di invisibilità delle infezioni endogene ad impatto riproduttivo e la scarsità di informazioni relative alla epidemiologia

specifica di alcune endocerviciti da sempre neglette nel dibattito scientifico/assistenziale italiano, nonché la necessità di una fertile distinzione tra categorie di migranti irregolari e regolari e del confronto con la popolazione italiana residente ci hanno suggerito la direzione del presente studio nell'intento di realizzare una esperienza *sentinella* capace di fare luce su taluni aspetti di salute pubblica molto dibattuti e controversi nell'era dei flussi migratori.

Infine la presa in carico della paziente è stata animata dall'intento di abbattere ogni barriera di accesso ai servizi assistenziali , nella consapevolezza che la fruizione libera sia il determinante sociale della salute più importante.

Metodi

Il Day Service di Medicina delle Migrazioni presso il Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive ha offerto l'assistenza ginecologico-ostetrica alle sue utenti, con accesso diretto settimanale e prestazioni in gratuità, nel periodo compreso tra maggio 2010 e ottobre 2011.

La consultazione del data base informatizzato- realizzato ai fini della ricerca scientifica previa consenso informato delle utenti e nel rispetto della normativa in materia di privacy- ha consentito di identificare:

- Gruppo A: 89 donne migranti irregolari afferite con accesso diretto all'ambulatorio ginecologico/ostetrico del Day Service di Medicina delle Migrazioni presso il Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive nel periodo compreso tra maggio 2010 e ottobre 2011
- Gruppo B: 348 donne migranti regolari, afferite tramite regolare prenotazione CUP all'Unità di Patologia Cervico-Vaginale del Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia nel periodo compreso tra gennaio 2010 e ottobre 2011

- Gruppo C: 730 donne italiane afferite tramite regolare prenotazione CUP all'Unità di Patologia Cervico-Vaginale del Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia nel periodo compreso tra gennaio 2010 e ottobre 2011

Tutte erano state consecutivamente sottoposte all'esame clinico e alle indagini microbiologiche sul Basso Tratto Riproduttivo.

Il motivo della consultazione, le caratteristiche demografiche, comportamentali e voluttuarie, i dati relativi al comportamento sessuale, l'anamnesi di pregresse MST, nonché ogni dato clinico di ciascuna utente afferita ed esaminata erano stati correttamente registrati nell'apposita cartella redatta per la descrizione dei casi di MST o di infezioni ginecologiche

Preliminarmente ad ogni utente era prelevato con spatola di Ayre , previa esposizione della portio e dei fornici vaginali con speculum non lubrificato, un campione di fluor vaginale per la lettura dell'esame a fresco su microscopio a contrasto di fase.

Contestualmente il ph vaginale veniva misurato con striscia colorimetrica posta a contatto con il fornice anteriore. Il riscontro di un Ph > 5 era considerato indice di alterazione dell'ecosistema vaginale.

Il materiale raccolto con spatola veniva stemperato in successione su due differenti vetrini recanti il primo una goccia di soluzione fisiologica e il secondo una goccia di KHO 10%, secondo le modalita' standardizzate. L'allestimento del II vetrino consentiva anche l'esecuzione del cosiddetto "sniff test" o "fishy odor test" per saggiare la liberazione KHO indotta di quelle amine volatili tipicamente prodotte dalla flora anaerobia eventualmente presente.

La lettura dell' **esame a fresco** era realizzata dal ginecologo, con microscopio ottico a contrasto di fase, in tempo reale durante la consultazione clinica presso l'ambulatorio, e unitamente all'esecuzione del suddetto sniff test e alla misurazione del ph vaginale consentiva la valutazione immediata dell'ecosistema vaginale ovvero la diagnosi di *Vaginosi Batterica (VB)*, *Trichomoniasi*, *Micosi* , dismicrobismi intermedi con flora batterica mista, oppure di ecosistema ben equilibrato.

I parametri qualitativi e semiquantitativi presi in considerazione per la diagnosi microscopica corretta erano (Schroder K. 1921; Donders G.G.G. 2007)

- proporzione reciproca di cellule epiteliali e globuli bianchi
- proporzione reciproca di flora lattobacillare e altra flora mista
- clue cells presenti/assenti
- Trichomonas vaginalis presente/assente
- miceti presenti/assenti

In particolare la diagnosi di **Vaginosi Batterica**, in quanto sindrome, si basava sui classici 4 criteri clinico-microscopici di Amsel (≥ 3): $\text{ph} > 5$, sniff test positivo, presenza di clue cells e perdita vaginale omogenea grigiastra all'esame obiettivo (Amsel et al. 1983).

Duecentodue campioni sono stati valutati parallelamente con la colorazione di Gram in accordo con lo score di Nugent.

La ricerca diretta di Chlamydia trachomatis , Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma hominis ed Ureaplasma urealyticum su campioni endocervicali era realizzata con le metodiche standardizzate in uso

presso i laboratori della Unità di Analisi Microbiologiche del Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive.

In particolare:

Chlamydia trachomatis: ricerca mediante BD ProbeTec ET Assays (BDPT, Becton Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ) ; i dosaggi per DNA amplificato di Chlamydia trachomatis BDPT utilizzano la tecnologia di Strand Displacement Amplification (SDA) mediante primer come metodo di amplificazione e il trasferimento di energia fluorescente (ET) come procedimento di determinazione. Il campione preparato viene aggiunto alla striscia di micropozzetti di priming che contiene i primer di amplificazione, la sonda marcata con indicatore fluorescente e gli altri reagenti necessari per l'amplificazione. Dopo l'incubazione, la miscela reattiva viene trasferita nella striscia di micropozzetti di amplificazione che contiene due enzimi (una DNA polimerasi e una endonucleasi di restrizione) necessari per l'SDA. I micropozzetti di amplificazione vengono sigillati per evitare la contaminazione e poi incubati in un lettore fluorescente

termocontrollato che esegue il monitoraggio di ciascuna reazione per la formazione di prodotti amplificati. La presenza o l'assenza di CT viene determinata confrontando i valori MOTa (Method Other Than Acceleration – Metodo diverso dall'accelerazione) a valori soglia predefiniti. Il MOTa è un valore metrico usato per valutare l'intensità del segnale generato dalla reazione. (Standards Unit, Department for Evaluations and Standards Laboratory on behalf of the Virology Working Group on Standards & Quality in conjunction with the HPA Chlamydia Diagnosis Forum, 2008)

Neisseria gonorrhoeae: esame colturale con semina su terreno selettivo (Agar cioccolato o Thayer-Martin preriscaldato a 37°) e incubazione a 37° in atmosfera di CO₂ al 5% per 48 ore.

Mycoplasma spp.: sistema di coltura/identificazione Mycoplasma IST 2 che comprende un terreno di trasporto, in cui il campione endocervicale deve essere stemperato, e un terreno liofilo, che deve essere reidratato con il terreno di trasporto, contenente i substrati specifici (urea, arginina), un indicatore di viraggio del colore legato

all'aumento del ph e una miscela di antibiotici tale da rendere selettivo il terreno. Il kit individua *Mycoplasma hominis* ed *Ureaplasma urealyticum*.

Analisi statistica.

I dati epidemiologici ricavati sono stati analizzati all'interno di ciascun gruppo e confrontati tra gruppi diversi di appartenenza, infine elaborati statisticamente con il programma SPSS . In particolare per l'analisi statistica di partenza è stato utilizzato il χ^2 , e i risultati dei test sono stati considerati significativi per valori di $p \leq 0,05$. L'Odds Ratio ha consentito di stimare il rischio attribuibile a ciascuna variabile considerata, ove risultata associata alle infezioni studiate. La regressione logistica ha permesso di pesare il ruolo simultaneo di più variabili contribuendo a produrre ipotesi su eventuali fattori confondenti.

L'*agreement* tra metodiche diagnostiche è stato valutato con il calcolo del K di Cohen.

Risultati

I tre gruppi sono stati, preliminarmente ad ogni altra considerazione, confrontati per quelle variabili demografico-comportamentali generalmente note per essere associate alle infezioni del BTR- non sessualmente associate, sessualmente associate e soprattutto sessualmente trasmesse – ovvero età, lifetime partners e coitarca (Tab 1).

Il gruppo A differisce dal gruppo C solo per l'età dell'esordio sessuale, che appare inferiore tra le migranti irregolari, mentre differisce dal gruppo B per il maggior numero di partners sessuali.

Diversamente le migranti regolari appaiono un po' più giovani delle italiane, con un più precoce menarca ma con un numero inferiore di partners

Tab.1: confronto di età coitarca e numero di *lifetime partners*

| | Migranti irregolari Gruppo A | Migranti regolari Gruppo B | Italiane Gruppo C | Confronto | 95% IC | Significatività |
|------------------------------|---|---|------------------------------|---|--|--|
| Età media | 32,37 | 32,43 | 33,46 | A vs B diff -0,059 A vs C diff 0,936 B vs C diff -1,024 | -1,86 a 1,74 -2,92 a 0,75 -1,91a -0,13 | <i>NS</i> <i>NS</i> <i>t -2,25 p 0,025</i> |
| N° partners medio | 4,02 | 2,30 | 3,21 | A vs B diff 1,72 A vs C diff 0,81 B vs C diff -0,91 | 0,73 a 2,70 -0,10 a 1,72 -1,29 a -0,53 | <i>t 3,43 p 0,001</i> <i>NS</i> <i>t -4,68 p0,000</i> |
| Coitarca medio | 17,13 | 17,07 | 19,37 | A vs B diff 0,06 A vs C diff - 2,24 B vs C diff - 2,30 | -2,38 a 2,51 .3,34 a -1-13 -3,06 a -1,53 | <i>NS</i> <i>t - 3,97 p 0,000</i> <i>t -5,91 p 0,000</i> |

Inoltre sono state confrontate le quote di soggetti sintomatici ed asintomatici afferite per ciascun gruppo (Tab 2)

Tab 2 Sintomatiche afferite in ciascun gruppo

| | Migranti irregolari Gruppo A | Migranti regolari Gruppo B | Italiane Gruppo C | Confronto | 95% IC | Significatività |
|---------------------|---|---|------------------------------|------------------|---------------|------------------------|
| totale | 89 | 348 | 730 | | | |
| Sintomatiche | | | | | | |
| Sì | 44(49,4) | 164 (47,1) | 343(46,9) | A vs B | | <i>NS</i> |
| No | 45(50,6) | 184 (52,9) | 387 (53,1) | A vs C B vs C | | <i>NS</i> <i>NS</i> |

L'area geografica di provenienza maggiormente rappresentata sia nel gruppo A che nel gruppo B è quella dell'Est Europa : tra le migranti

irregolari tuttavia essa raggiunge il 71%, mentre l’Africa è più scarsamente rappresentata rispetto al gruppo delle migranti regolari.

(Tab 3)

Tab.3 Area geografica di provenienza per i gruppi A e B

| | Migranti irregolari Gruppo A | Migranti regolari Gruppo B |
|------------------------|---|---|
| Totale | 89 | 348 |
| Area geografica | | |
| Est Europa | 63(70,9) | 166(47,7) |
| Estr. Oriente | 9 (10,1) | 53(15,2) |
| Africa | 6 (6,7) | 71(20,4) |
| Am. Latina | 11 (12,3) | 58(16,7) |

Alcuni fattori demografico-comportamentali possono essere comparati osservando la tab.4

Il gruppo A è caratterizzato da una parità significativamente maggiore degli altri due gruppi, mentre non differisce per l'evento aborto spontaneo.

Sia il gruppo A che il gruppo B mostrano un rischio significativamente maggiore del gruppo C di sottoporsi a interruzione volontaria di gravidanza.

Infine il gruppo A ha un rischio maggiore di esposizione al fumo di sigaretta rispetto agli altri due gruppi mentre l'appartenenza al gruppo B costituirebbe fattore protettivo per il medesimo rischio.

Il gruppo A reca in sé il rischio di avere un ecosistema vaginale alterato con una associazione abbastanza forte rispetto ai gruppi C e B.

In particolare il rischio di essere affette da Vaginosi Batterica o da Trichomoniasi per le utenti del gruppo A è formidabile (OR 19,59 e

14,32 rispettivamente). se confrontato con quello delle italiane. Per la VB esso resta elevato (OR 4,44) anche se meno robusto quando paragonato con quello del gruppo B.(Tab 5)

Nessun caso di infezione gonococcica è stato riscontrato nei 3 gruppi. L'infezione da Chlamydia risulta assente nel gruppo A, mentre ha una prevalenza sovrapponibile nei gruppi B e C (5%).

Le infezioni da Mycoplasma spp non mostrano differenze significative nei gruppi A e C.

Diversamente il gruppo B mostra un discreto rischio di risultare positivo per Mycoplasma spp rispetto agli altri due gruppi.

L'analisi univariata delle variabili associate alla condizione di Vaginosi Batterica, eseguita nel campione complessivo dei casi e dei controlli sulla scorta dei risultati osservati nei singoli gruppi, ha evidenziato un rischio 30 volte maggiore di sviluppare la sindrome nelle portatrici di M. hominis e 9 volte maggiore nelle donne migranti irregolari (tab7)

Tab. 4 : alcune variabili demografico-comportamentali

| | Migranti irregolari Gruppo A | Migranti regolari Gruppo B | Italiane Gruppo C | Confronto | 95% IC | Significatività |
|----------------------|---|---|------------------------------|---------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| totale | 89 | 348 | 730 | | | |
| Parità | | | | | | |
| Sì | 55 (61,8) | 115(33) | 182(24,9) | A vs B OR 3,28 | 2,02 a 5,31 | 0,0000 |
| no | 34 (38,2) | 233(67) | 548(75,1) | A vs C OR 4,87 B vs C OR1,49 | 3,08 a 7,71 1,12 a 1,96 | 0,0000 0,0053 |
| AS | | | | | | |
| Sì | 19 (21,3) | 76(21,8) | 117(16,1) | A vs B | | NS |
| no | 70 (78,7) | 272(78,2) | 613 (83,9) | A vs C B vs C OR1,46 | 1,06 a 2,02 | NS 0,02 |
| IVG | | | | | | |
| Sì | 29 (32,5) | 78(22,4) | 93(12,7) | A vs B | | NS |
| no | 60 (67,5) | 270(77,6) | 637(87,3) | A vs C OR2,84 B vs C OR1,98 | 1,75 a 4,61 1,42 a 2,76 | 0,0000 0,0000 |
| Contracezione | | | | | | |
| nessuna | 71 (79,7) | 306(88) | 615(84,3) | A vs B OR 0,54 | 0,29 a 1 | 0,046 |
| sì | 18 (20,3) | 42(12) | 115(15,7) | A vs C B vs C | | NS NS |
| Fumo | | | | | | |
| Sì | 32(35,9) | 55(15,8) | 199(27,3) | A vs B OR 3,55 | 2,09 a 6,05 | 0,0000 |
| no | 48(64,1) | 293(84,2) | 531(82,7) | A vs C OR1,78 B vs C OR 0,50 | 1,11 a 2,86 0,36 a 0,70 | 0,0166 0,0000 |

Tab 5: esame a fresco ed alterazioni dell'ecosistema vaginale

| | Migranti irregolari Gruppo A | Migranti regolari Gruppo B | Italiane Gruppo C | Confronto | 95% IC | Significatività |
|--|---|---|------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| totale | 89 | 348 | 730 | | | |
| Ecosistema vaginale equilibrato | | | | | | |
| Sì | 36(40,4) | 227(59,1) | 540(73,9) | A vs B OR 0,46 | 1,27 a 0,68 | 0,0036 |
| no | 52(59,6) | 121(40,9) | 190(26,1) | A vs C OR 0,23 B vs C | 0,13 a 0,38 | 0,0000 NS |
| Flora intermedia | | | | | | |
| Sì | 17(19) | 52(15) | 66(9) | A vs B | | NS |
| No | 72(81) | 296 (85) | 664(91) | A vs C OR 3,98 B vs C OR 2,09 | 1,96 a 8,10 1,40 a 3,12 | 0,0000 0,0003 |
| Micosi | | | | | | |
| Sì | 6(7) | 52(15) | 88(12) | A vs B | | NS |
| no | 83(93) | 296(85) | 642(88) | A vs C B vs C OR 1,55 | 1,08 a 2,30 | NS 0,0173 |
| Vaginosi Batterica | | | | | | |
| Sì | 25(28) | 31(9) | 29(4) | A vs B OR 4,44 | 2,22 a 8,9 | 0,0000 |
| No | 64(72) | 317(91) | 701(96) | A vs C OR 14,32 B vs C OR 3,22 | 7,06 a 29,03 1,87 a 5,54 | 0,0000 0,0000 |
| Trichomoniasi | | | | | | |
| Sì | 5(6) | 7(2) | 7(1) | A vs B | | NS |
| no | 84(94) | 341(98) | 723(99) | A vs C OR 19,59 B vs C OR 5,24 | | 0,0000 0,0096 |

Tab 6: patogeni endocervicali

| | Migranti irregolari Gruppo A | Migranti regolari Gruppo B | Italiane Gruppo C | Confronto | 95% IC | Significatività |
|-----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|----------------------|----------------|-------------|-----------------|
| totale | 89 | 348 | 730 | | | |
| Chlamydia trachomatis | | | | | | |
| Si | 0 | 17(5) | 37(5) | | | |
| no | 89 | 331(95) | 693(95) | B vs C | | <i>NS</i> |
| Mycoplasma hominis | | | | | | |
| Si | 3(3) | 31(9) | 15(2) | A vs B | | <i>NS</i> |
| No | 86(97) | 317(91) | 715(98) | A vs C | | <i>NS</i> |
| | | | | B vs C OR 4,63 | 2,43 a 8,84 | 0,0000 |
| Ureaplasma urealyticum | | | | | | |
| Si | 18(20) | 129(37) | 175(24) | A vs B OR 0,45 | 0,24 a 0,85 | 0,0132 |
| no | 71(80) | 119(67) | 555 (76) | A vs C | | <i>NS</i> |
| | | | | B vs C OR 3,44 | 2,54 a 4,65 | 0,0000 |

Tab 7: Vaginosi Batterica e fattori di rischio

| | Chi quadrato | p | OR | IC |
|---------------------------|--------------|--------|-------|-------------|
| Straniere A+B vs italiane | 4,696 | 0.0000 | 4,53 | 2,76-7,54 |
| Irregolari vs B+C | 59,858 | 0.0000 | 8,87 | 4,65-16,90 |
| PARITA' | | NS | | |
| AS | | NS | | |
| IVG | 6,067 | 0.0138 | 2 | 1,14-3,49 |
| IUD pregresso | | NS | | |
| IUD attuale | | NS | | |
| FUMO | 17,424 | 0.0000 | 2,89 | 1,72-4,84 |
| MH | 119,632 | 0.0000 | 30,53 | 12,66-73,61 |
| UU | 29,573 | 0.0000 | 3,83 | 2,3-6,38 |

AS aborto spontaneo , IVG interruzione volontaria di gravidanza, IUD intrauterine device, MH Mycoplasma hominis, UU Ureaplasma urealyticum

L'analisi multivariata mediante regressione logistica ha confermato le associazioni sopra elencate, tranne nel caso della IVG che è risultata una variabile che esce dal modello di regressione.

Il confronto tra Esame microscopico a fresco, Gram Stain, criteri di Amsel, Pap Test nella diagnosi di grading lattobacillare, flora intermedia e Vaginosi Batterica è mostrato nelle tabelle 8-13.

Tab. 8 Grading Lattobacillare

| | Gram stain | | | Tot |
|-----------|---------------------|----------------------|----------------------------|-----|
| | Grade I (score 0-3) | Grade II (score 4-6) | Grade III (score \geq 7) | |
| Wet mount | | | | |
| Grade I | 105 | 11 | 0 | 116 |
| Grade II | 27 | 22 | 6 | 55 |
| Grade III | 11 | 5 | 15 | 31 |
| Tot | 143 | 38 | 21 | 202 |

Cohen's Kappa 0.43

Tab 9 Grading Lattobacillare

| | Pap Test | | | Tot |
|-----------|----------|----------|-----------|-----|
| | Grade I | Grade II | Grade III | |
| Wet mount | | | | |
| Grade I | 114 | 3 | 3 | 120 |
| Grade II | 46 | 3 | 3 | 52 |
| Grade III | 15 | 0 | 15 | 30 |
| Tot | 175 | 6 | 21 | 202 |

Cohen's Kappa 0.25

Tab 10 Grading Lattobacillare

| | Pap Test | | | Tot |
|-----------------------------|----------|----------|-----------|-----|
| | Grade I | Grade II | Grade III | |
| Gram stain | | | | |
| Grade I (score 0-3) | 124 | 6 | 9 | 139 |
| Grade II (score 4-6) | 39 | 6 | 0 | 45 |
| Grade III (score ≥ 7) | 9 | 0 | 9 | 18 |
| Tot | 172 | 12 | 18 | 202 |

Cohen's Kappa 0.20

Tab 11 Vaginosi Batterica

| | Gram stain | | |
|------------------------|------------------------|----|-----|
| | Not consistent with BV | BV | Tot |
| Amsel's criteria | | | |
| Not consistent with BV | 172 | 4 | 176 |
| BV | 9 | 17 | 26 |
| Tot | 181 | 21 | 202 |
| Cohen's Kappa 0.68 | | | |

Performance del Gram stain:

sensibility : 65 % (CI 48-82)

specificity : 97% (CI 95-99);

PPV: 81% (CI 66-98);

NPV : 95% (CI 92-98).

Tab 12 Vaginosi Batterica

| | Pap Test | | |
|------------------------|------------------------|----|-----|
| | Not consistent with BV | BV | Tot |
| Amsel's criteria | | | |
| Not consistent with BV | 166 | 6 | 172 |
| BV | 15 | 15 | 30 |
| Tot | 181 | 21 | 202 |
| Cohen's Kappa 0.53 | | | |

Performance del Pap Test:

sensibility 50% (CI 33- 67),
 specificity 96% (CI 93-99);
 PPV 71% (CI 52-90);
 NPV 91% (CI 87-95)

Tab 13 Vaginosi Batterica

| | Pap Test | | |
|------------------------|------------------------|----|-----|
| | Not consistent with BV | BV | Tot |
| Gram stain | | | |
| Not consistent with BV | 175 | 9 | 184 |
| BV | 9 | 9 | 18 |
| Tot | 184 | 18 | 202 |
| Cohen's Kappa 0.45 | | | |

Discussione e Conclusioni

Le donne dell'Est Europa percentualmente dominano il campione di utenti irregolari. Anche tra le utenti straniere regolari le donne est-europee sono la maggioranza, ma con una forbice decisamente minore rispetto alle altre componenti, in particolare per quanto riguarda l'Africa sub-sahariana. Ciò potrebbe riflettere le dinamiche e le motivazioni, tanto geografiche quanto socio-politiche, dei flussi migratori recenti, ma di certo corrisponde ai dati nazionali Istat 2011.

Le donne migranti in generale, pur non differendo dalle italiane per l'uso quasi irrilevante di metodiche contraccettive, mostrano un rischio fino a 5 volte maggiore (debole nelle regolari ma assai robusto nelle irregolari) di avere già avuto una gravidanza e da due a tre volte maggiore (più robusto ancora una volta tra le irregolari) di essere ricorse ad una o più interruzioni volontarie di gravidanza.

Ciò può considerarsi l'epifenomeno dell'invisibilità di tali donne ai sistemi di educazione sanitaria e counselling, e può inoltre contribuire a fornire la misura indiretta del rischio, anche iatrogenico, di infezioni

dell'alto tratto riproduttivo, di MIP , di gravidanze extrauterine, di prematurità, di danno connatale e di complicanze puerperali anche gravi quando tali dati vengono intersecati con quelli relativi alle infezioni cervicovaginali rilevate e descritte nei risultati, in particolare la Vaginosi Batterica.

Le donne straniere risultano inoltre avere un debutto sessuale significativamente più precoce delle italiane, il che magnifica, anche in termini biologici, il loro rischio di acquisizione di IST entro i 23-25 anni di età e di sviluppo precoce di sequele (Keastle 2004).

Nello specifico: il campione esaminato di donne migranti irregolari sembra recare con sé un rischio quasi doppio rispetto alle residenti italiane di sviluppare dismicrobismi dell'ecosistema vaginale ; un certo rischio, sebbene più modesto, le renderebbe differenti anche dalle migranti regolari residenti nel nostro Paese.

Poiché le alterazioni dell'ecosistema vaginale hanno diversa natura e patogenesi e diverso impatto sulla salute pubblica, del singolo e

riproduttiva, la stratificazione per entità nosologiche ha consentito una migliore comprensione e valutazione del reale interesse di tale rischio.

Tra le condizioni non sessualmente trasmesse ma conseguenti a squilibri della flora endogena , la Vaginosi Batterica è quella che ha mostrato le differenze di frequenza più statisticamente significative tra i tre gruppi, in particolare configurandosi un rischio di acquisizione ben 14 volte superiore nelle pazienti del gruppo A rispetto alle italiane, 4 volte superiore nelle pazienti del gruppo A rispetto alle straniere regolari e comunque 3 volte superiore nelle straniere regolari rispetto alle italiane.

Meritevole di segnalazione è anche il dato singolo della prevalenza di VB nel gruppo A , pari al 28% e dunque alta e suscettibile di comparazioni e assimilazioni ad analoghe realtà emerse da casistiche rappresentative di gruppi socio economicamente fragili (Jones 2007).

In considerazione dell'impatto noto riproduttivo (*sterilità post-PID*), ginecologico (*PID, progressione di lesioni HPV correlate, infezioni post-chirurgiche*) ed ostetrico (*aborto spontaneo, sindrome del parto*

premature, amniotiti, danno connatale) della Vaginosi Batterica (Romero et al. 1988; Romero et al.1997; Yhoon 2000; Romero et al. 2002; Larsson 2005; Pretorius 2007) , nonché della discussa verosimile associazione con una maggiore suscettibilità all'infezione da HIV (Morris 2001) si è voluto procedere alla rivalutazione di alcuni fattori di rischio già noti successivamente pesando in aggiunta anche il gruppo di provenienza, immaginando che esso potesse recare in sé uno o più fattori patogenetici ancora non noti ma ipotizzabili.

Se il fumo di sigaretta ha confermato la sua valenza di fattore di rischio indipendente, altre variabili come l'uso di IUD non hanno neanche mostrato associazioni statisticamente significative con la VB mentre l'IVG è "uscita" dal modello di regressione verosimilmente recando in sé un bias, ovvero essendo la variabile " migrante" fattore confondente per essa (vedi anche tab. 4).

In altre parole: l'IVG non costituisce fattore di rischio vero per la VB, bensì l'essere donna migrante lo è e dunque rappresenta un fattore confondente per l'IVG - con cui è associato- in questo modello, evidenziando come l'associazione tra l'essere paziente migrante,

soprattutto se irregolare, e l'IVG esponga queste donne ad un rischio consistente di sequele iatrogeniche.

Abbiamo inoltre voluto analizzare il ruolo di *M. hominis* ed *U. urealyticum*, già noti per essere potenzialmente parte del pool di batteri tipici di quella sorta di sindrome che è la VB (Taylor-Robinson and Lamont 2011) .ma ancora troppo spesso valutati in qualità di infezioni singole e distinte : entrambi sono risultati, nel presente studio, fattori di rischio indipendenti , soprattutto il *M. hominis* con una notevole robustezza.

Poiché non è mai stata dimostrata la trasmissibilità sessuale di tali due potenziali patogeni, che viceversa appare inverosimile rispetto all' ipotesi di flora endogena residente a bassa carica, questo dato deporrebbe a favore di una maggiore specificità o complessità o variabilità o ricchezza tassonomica dei soggetti predisposti a sviluppare VB. (Lamont et al 2011; Danielsson 2011).

D'altra parte questo dato si sposa facilmente con il rischio aumentato di albergare *Mycoplasma spp* osservato nel gruppo B di migranti regolari,

ma meno facilmente con l'assenza di differenze nella distribuzione di *Mycoplasma spp* tra italiane e migranti irregolari e la contemporanea significativa differenza di rischio VB tra i medesimi gruppi.

Infatti Il *M. hominis* è più rappresentato nel gruppo di donne latino-americane, percentualmente meno presente tra le immigrate irregolari che hanno costituito il nostro campione e più numeroso nel gruppo delle migranti regolari afferite, mentre è raro tra le italiane così come tra le migranti irregolari.

E' in questo iato che si inserirebbe il dato relativo alla variabile- piuttosto vaga a dire il vero- " migrante irregolare" quale fattore di rischio indipendente confermato in regressione logistica.

E' tuttavia ipotizzabile che fattori di stress, già indagati da alcuni Autori (Culhane et al. 2002; Culhane et al.2006; Nansel et al. 2006; Paul et al. 2008) possano spiegare il fenomeno all'interno di popolazioni le cui condizioni di vita siano particolarmente onerose .

In questo modo la VB costituirebbe uno di quei nodi in cui si stringe e si dissipa il patrimonio di salute riproduttiva delle donne immigrate in

ragione delle condizioni di vita assunte o subite nel nostro Paese ,
rappresentando uno di quei paradossali effetti dell'assimilazione alle
fasce più povere o disagiate della popolazione residente.

Il fenomeno subisce una flessione non trascurabile nel gruppo delle
migranti regolari, avvalorando l'ipotesi appena esposta e configurando
la corretta integrazione come determinante di salute.

Naturalmente nell'ambito di quel "mistero ecologico" che è la VB , di
cui ancora nessuno ha trovato la chiave, genetica o biochimica e
temporale, che coinvolge tra loro i microorganismi già presenti
nell'ecosistema vaginale, altri microorganismi peculiari, tra loro
interagenti in qualche modo, andrebbero indagati .

Altro dato molto interessante è quello che abbiamo voluto descrivere in
merito alla nostra esperienza nell'ambito della annosa diatriba
diagnostica sulla Vaginosi Batterica.

Il maggior numero di diagnosi di grading lattobacillare III si è
realizzato con l'esame microscopico a fresco, e il maggior numero di
diagnosi di VB si è realizzato con l'applicazione dei criteri di Amsel.

Se legittimo può essere il sospetto di casi di falsa positività anche tra i microscopici a fresco, data la nota complessità del riconoscimento e classificazione dei molteplici morfotipi batterici componenti l'ecosistema vaginale, dotati di diversa motilità e spesso variabili, meno legittimo è il sospetto di falsa positività di casi a ph basico e soprattutto con sniff test positivo, data l'alta specificità della produzione di amine volatili da parte di flora anaerobia.

Infatti: l'agreement tra i test migliora nel confronto tra criteri clinici e Gram staining spostando i casi di misclassificazione del grading lattobacillare ad opera della microscopia a fresco, ma ancora si repertano casi di falsa negatività e falsa positività al Gram stain potenzialmente dovuti al mancato riconoscimento o classificazione di Gram positivi non lattobacillari del pool di agenti della VB, siano essi bacilli anaerobi come l'*Atopobium vaginae* o cocchi come il *Peptostreptococco* (Verhelst 2005).

Il ph può condizionare l'adesività batterica al vetrino stesso e i lattobacilli più vecchi possono mostrare una Gram positività debole,

così ulteriormente spiegando la minore accuratezza del metodo con colorazione (Donders 1996).

Anche la sede del prelievo condiziona la sensibilità del test, come si comprende : ciò può dar ragione della peggiore performance del Pap Test.

In questo scenario la performance del Nugent score e della colorazione secondo Papanicolau mostra sensibilità subottimale ma specificità buona, rendendo questi test inadeguati per lo screening ma accettabili per diagnosi opportunistiche eventualmente da confermare.

La migliore performance, ove comparata all'esame microscopico a fresco integrato a criteri clinici, è quella della colorazione di Gram con Nugent score : ove la diagnosi estemporanea, economica ed accurata, non fosse realizzabile per scarsa esperienza o mancanza di mezzi (pur a basso costo) quello è il test da preferire per la diagnosi di VB; in terza battuta, ove fosse attuato uno screening oncocitologico ed esso mostrasse a latere una diagnosi di VB, essa sarebbe da ritenersi valida opportunità di terapia .

In conclusione il training del ginecologo/dermatologo/infettivologo nella preparazione e lettura della microscopia a fresco è da incoraggiarsi come gold standard per la diagnosi estemporanea accurata e a basso costo di VB e degli altri dismicrobismi dell'ecosistema vaginale.

E' possibile che lo score modificato di Hay e altri elegantemente proposti recentemente possano migliorare la performance del Gram stain, creando nuove categorie per lo score che riconoscano e incasellino diversi morfotipi evitando che batteri molto diversi finiscano in una stessa generica e inadeguata categoria (Verhelst 2005; Larsson 2004); ciò può avere un senso e un interesse in un research setting, prevalentemente per la definizione degli stadi di transizione detti di flora intermedia ovvero indeterminata e la individuazione di quei trigger che precipitano i suddetti stadi verso la patologia ovvero verso l'equilibrio primigenio.

In conclusione si può asserire che nei contesti clinici come quelli descritti in questa casistica l'uso del Nugent score appare inadeguato e superato per la diagnosi di VB, oltre che costoso e più indaginoso del

criterio clinico-microscopico integrato. Il Nugent score a maggior ragione appare inadeguato in contesti di ricerca per la scarsità di categorie che utilizza.

Al termine di questa disamina è doveroso, per coerenza con gli obiettivi iniziali, esporre alcune considerazioni sulle infezioni a trasmissione sessuale (IST) indagate.

Mentre nessun caso di gonorrea è stato rilevato nei tre gruppi, a conferma sia dell'esotismo destinato alla frustrazione che a volte anima coloro i quali si confrontano con la medicina delle migrazioni, sia della nota bassissima prevalenza alle nostre latitudini; viceversa merita attenzione il dato di prevalenza della trichomoniasi nel gruppo A, significativamente più alto rispetto al gruppo C con rischio di acquisizione ben 20 volte maggiore e connesso aumento del rischio per HIV, altre IST e anche displasie della cervice.

E' molto interessante notare che come per quasi tutte le variabili che hanno mostrato una associazione con il Gruppo A, anche quest'ultima, pur restando associata anche al Gruppo B, subisce una evidente

“flessione” dell’OR nel passaggio dallo status di irregolarità a quello di regolarità, consentendoci di ipotizzare come l’integrazione sociale e lavorativa agisca da determinante di salute.

Ciò che risulta più interessante tuttavia, anche perché in totale controtendenza con il dato precedente, è l’assenza di infezione da *C. trachomatis* nel gruppo A, mentre i gruppi C e B si equivalgono: è assai difficile spiegarne ora in maniera esaustiva le motivazioni: la numerosità del campione va di certo tenute in considerazione, ma del resto la classe di età < 25 anni è correttamente rappresentata (20%). Peraltro la categoria del “ sessualmente trasmesso” è presente nel gruppo A in cui per l’appunto si riscontra un rischio robusto di acquisire Trichomoniasi e in cui si possono aneddoticamente descrivere 3 casi di gravidanza extrauterina, una PID cronicizzata e due casi di sifilide; tale categoria della patologia sessualmente trasmessa e associata inoltre si può verosimilmente identificare con le malattie della povertà e del degrado, come già spiegato, e non con una peculiarità intrinseca della donna immigrata come “untrice”, dato anche che tali

entità nosologiche sono comunque già presenti nella realtà epidemiologica delle italiane residenti.

(Farebbe eccezione solo la sifilide per la nota endemia nei Paesi dell'Est Europa.)

Dunque, posto che per età e numero di partners non differiscono dal gruppo delle italiane, le donne migranti irregolari sembrerebbero non affette da infezione da Chlamydia, che viceversa nel resto della popolazione studiata ha una prevalenza del 5% giustificando la necessità un programma di screening purtroppo mai adottato in Italia (Marcone et al. Eurosurveillance 2012, in press).

Ove confermato da altri casistiche, il dato potrebbe dimostrare come l'effetto migrante sano nel tempo svanisce, in questo caso specifico a causa dell'acquisizione di una MST eventualmente non presente nei gruppi di provenienza.

Naturalmente sarebbero utili dati corretti e rappresentativi, attualmente non disponibili, sulla prevalenza dell'infezione da Chlamydia trachomatis nei Paesi dell'Est Europa.

In definitiva dunque non si può escludere che sia l'Italia, Paese privo di programmi di screening per Chlamydia e verosimilmente ad alta prevalenza , a condizionare La presenza dell'infezione in gruppi residenti da maggior tempo o comunque meglio integrati nel contesto sociale.

Bibliografia

1. Report Istat 22 sett 2011: 1° gennaio 2011. La popolazione straniera residente in Italia.
2. Adler, M., Foster, S., Richens, J. & Slavin, H. 1996. Sexual health and care: sexually transmitted infections. Guidelines for prevention and treatment. Overseas Development Administration. Department for International Development, London. (Health and Occupation Occasional Paper).
3. Alessi, E., Innocenti, M., Gasparini, G., Monti M. et al. 1981. Aspetti medico-sociali e legislativi della venereologia in Italia negli anni '80. G. Ital. Dermatol.Venereol. 116: 193-226.
4. Alessi, S., Goj, C. & Alessi, E. 1997. La legislazione sulle malattie sessualmente trasmesse dall'unità d'Italia ai nostri giorni. G. Ital. Dermatol. Venereol. 5: 1-67.
5. Amsel, R., P. A. Totten, C. A. Spiegel, K. C. S. Chen, D. A. Eschenbach, and K. K. Holmes. 1983. Nonspecific vaginitis. Am. J. Med. 74:14-22.

6. Ann. Ist. Super. Sanità, vol. 36, n. 4 (2000), pp. 399-407.
7. Ann. Ist. Super. Sanità, vol. 36, n. 4 (2000), pp. 417-419.
8. Benirschke K.: Routes and types of infection in the fetus and the newborn. *Am. J. Dis. Child.* 1965; 28:714-721.
9. Biraghi, P. e Paci, E. 1995 Esito della gravidanza nelle donne straniere in tre ospedali milanesi. In: G. Favaro, M. Giacomini e M. Tognetti Bordogna (a cura di) *Identità cangianti. Nascita, ruoli femminili e legami familiari nella migrazione*, Milano, Franco Angeli, pp. 149-155.
10. Cameron, D.W., Simonsen, J.N., D'costa, L.J., Ronald, A.R., Maitha, G.M., Gakinya, M.N., Cheang, M., Ndinya-Achola, J.O., Piot, P., Brunham, R.C. & Plummer, F.A. 1989. Female to male transmission of human immunodeficiency virus type 1: risk factors for seroconversion in men. *Lancet* ii: 403-407.
11. Caritas Diocesana di Roma. *Migrazioni e salute in Italia*. In: *Migrazioni. Scenari per il XXI secolo*. Convegno Internazionale Roma, 12-14 luglio 2000. Dossier di ricerca Volume II p 1295. Agenzia romana per la preparazione del Giubileo

12. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) 1998. HIV prevention through early detection and treatment of other sexually transmitted diseases - United States. MMWR 47(RR-12):1-24.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. MMWR 2010;59(No. RR-12)
14. Chaim W., Horowitz S., Bar David J., et al.: *Ureaplasma urealyticum* in the development of postpartum endometritis. Eur.J. Obst. Gynecol. Reprod. Biol. 2003; 109:145-148.
15. Colucci A, Gallo P, Carosi G, El Hamad I, Prestileo T, Vullo V, Petrosillo N e Luzi AM. Persone straniere e accesso/fruibilità alle strutture sanitarie impegnate nell'ambito dell'infezione da HIV e dell'AIDS. Università Cattolica del Sacro Cuore – A. Gemelli, Roma. Rapporto Osservasalute. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane – 2006. FCM s.n.c., Milano, 2006 p.227-229 .
16. Costa G. Immigrati extracomunitari: un profilo epidemiologico. *Epidemiologia e Prevenzione*, 17, 1993.

17. Culhane JF, Rauh V, McCollum KF, Elo IT, Hogan V. Exposure to chronic stress and ethnic differences in rates of bacterial vaginosis among pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Nov;187(5):1272-6.

18. Culhane JF, Rauh VA and Goldenberg RL. Stress, bacterial vaginosis, and the role of immune processes . *Current Infectious Disease Reports* 2006, 8(6):459-64.

19. Cuzick J.: Long-term cervical cancer prevention strategies across the globe. *Gynecologic Oncology*2010; Volume 117, Issue 2, Supplement,Pages S11–S14.

20. Danielsson D, Teigen PK, Moi H. The genital econiche: focus on microbiota and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Nov;187(5):1272-6.

21. Diasio, N. 1995 Donne, bambini, figli, nell'esperienza della migrazione. In: S. Geraci (a cura di), Argomenti Di Medicina delle Migrazioni, Roma, Perì Tecnés, pp. 102-105.

22. Di Cerbo PA. Why migrant education matters. National Clearinghouse for Bilingual Education 2001, Issue Brief, 8

23. Donders G.G.G., Vereecken A., Salembier G., et al. Assessment of Vaginal Lactobacillary Flora in Wet Mount and Fresh or Delayed Gram's Stain. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology 1996

24. Donders G.G.G. Definition and classification of abnormal vaginal flora. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology 2007; 21(3) :355-373

25. ECDC: Background note to the ECDC report on migration and infectious diseases in the EU. Technical report. Stockholm, July 2009

26. Eurostat : Recent migration trends: Citizens of EU-27 Member States become ever more mobile while EU remains attractive to non-EU citizens. Issue 98/2008
http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/product_details/publication?p_product_code=KS-SF-08-098

27. Fleming DT, Wasserheit JN.: From epidemiological synergy to public health policy and practice: The contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sexually Transmitted Infections* 1999; 75:3-17.
28. Gallisot, R. E Rivera, A. 1997 *L'imbroglio etnico*. Bari, Edizioni Dedalo.
29. Geraci, S. (a cura di) 1996 *Immigrazione e salute: un diritto di carta? Viaggio nella normativa internazionale, italiana e regionale*. Roma, Anterem.
30. Geraci, S. e Marceca, M. 1998 *Quadro normativo sull'accesso degli immigrati ai servizi sanitari. Atti del Convegno Uicemp Immigrati e salute sessuale e riproduttiva: le risposte dei servizi*. Milano, 26-27 Novembre, pp. 5-17.
31. Geraci, S., Marceca, M. e Del Vecchio, R. (a cura di) 1995 *Immigrazione e salute: problematiche sanitarie in una società multiculturale*. Numero Monografico di "Annali di Igiene, Medicina preventiva e di Comunità", vol. 7, n. 3.

32. Giampiero Carosi, Alberto Matteelli, Anna Beltrame E Cecilia Pizzocolo. Le malattie sessualmente trasmesse classiche ed emergenti nei paesi industrializzati e nei paesi in via di sviluppo. *Ann. Ist. Super. Sanità*, vol. 36, n. 4 (2000), pp. 393-397
33. Giuliani, M., Suligoj, B. & The Std Surveillance Working Group. 1998. Sentinel surveillance of sexually transmitted diseases in Italy. *EURO Surveillance* 6: 55-58.
34. Giuliani Massimo, Suligoj Barbara, and The Italian Sti Surveillance Working Group*. Differences Between Nonnational and Indigenous Patients With Sexually Transmitted Infections in Italy and Insight Into the Control of Sexually Transmitted Infections. *Sexually Transmitted Diseases*, February 2004, Vol. 31, No. 2, p.79–84
35. Goldenberg RL : Stress, Bacterial Vaginosis, and the role of immune processes. *Current Infectious Disease Reports* 2006, 8(6):459-64
36. Gomez R., Romero R., Ghezzi F., et al: A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am. J. Obstet. Gynecol.*1998; 179:186-193

37. Goncalves LF., Chaiworapongsa T., Romero R.: Intrauterin infections and prematurity. *Mental Retard. Dev. Disabil. Res.Rev.* 2002; 8:3-13

38. Hay P, Ugwumadu AHN, Manyonda IT. Oral clindamycin prevents spontaneous preterm birth and mid trimester miscarriage in pregnant women with bacterial vaginosis. *Int J STD AIDS* 2001;12(Suppl 2):70–1.

39. Horton R. Reviving reproductive health. *Lancet* 2006; The Lancet Sexual and Reproductive Health papers published online Nov 1. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69484-1.

40. ISTAT 2011. La popolazione straniera residente in Italia. <http://www.istat.it/it/archivio/39726>

41. Jones FR, Miller G, Gadea N, Meza R, Leon S, Perez J, Lescano AG, Pajuelo J, Caceres CF, Klausner JD, Coates TJ; NIMH Collaborative HIV/STI Prevention Trial Group. Prevalence of bacterial vaginosis among young women in low-income populations of coastal Peru. *Int J STD AIDS.* 2007 Mar;18(3):188-92.

42. Kandula NR, Kersey M, Lurie N. Assuring the health of immigrants: what the leading health indicators tell us. *Annu Rev Public Health*. 2004;25:357-76
43. Kaestle CE, Halpern CT, Miller WC, et al. Young age at first sexual intercourse and sexually transmitted infections in adolescents and young adults. *Am J Epidemiol*. 2005;161 (8):774– 780
44. Laga, M., Manoka, A., Kivuvu, M., Malele, B., Tuliza, M., Nzila, N., Goeman, J., Behets, F., Batter, V., Alary, M., Heyward, W.L., Ryder, R.W. & Piot, P. 1993. Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. *AIDS* 7: 95-102.
45. Lamont R, Sobel J, Akins R, Hassan S, Chaiworapongsa T, Kusanovic J, Romero R. The vaginal microbiome: new information about Genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG* 2011 Aug;118:48-58.
46. Larsson, G., Bergström, M., Forsum, U, Jacobsson B., Strand, A. And Wölner-Hanssen, P. (2005). Bacterial Vaginosis transmission, role

in genital tract infection and pregnancy outcome: an enigma. *APMIS*, 113: 233–245

47. Larsson PG, Carlsson B, Fahraeus L, et al.: . Diagnosis of bacterial vaginosis: need for validation of microscopic image area used for scoring bacterial morphotypes. *Sex Transm Infect* 2004;80:63-7.

48. Leduc, J.W. 1996. World Health Organization strategy for emerging infectious diseases. *JAMA* 275: 318-320.

49. Lemma P, Costa G, Bandera L, Borgia P: Stranieri in Italia: lo stato di salute e il sistema sanitario. In: Di Geddes M (a cura di) *La salute degli italiani*. NIS, Roma, 1990.

50. Low Nicola, Broutet Nathalie, Adu-Sarkodie Yaw, Barton Pelham, Hossain Mazedra, Hawkes Sarah. Global control of sexually transmitted infections. *The Lancet Sexual and Reproductive Health Series*, October 2006.

51. Mabey, D. 1996. Sexually transmitted diseases in developing countries. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 90: 97-99.

52. Machado MC, International Organization for Migration. Maternal and child healthcare for immigrant populations. Background paper. IOM, Brussels-Belgium, 2009
53. Marcone V, Recine N, Gallinelli C, Nicosia R, Lichtner M, Degener AM, Chiarini F, Calzolari E, Vullo V. : Epidemiology of Chlamydia trachomatis endocervical infection in a previously unscreened population in Rome, Italy, 2000 to 2009. Eurosurveillance IN PRESS
54. Morris, M., Nicoll, A., Simms, I., Wilson, J. And Catchpole, M. Bacterial vaginosis: a public health review. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2001; 108: 439–450.
55. Morrone A, Passi S, Fazio M. Immigrati clandestini extracomunitari a Roma: osservazioni dermatologiche e venereologiche. In: Geraci S. (a cura di) Medicina e Migrazioni. Atti. Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento Editoria, Roma, 1992.
56. Nansel TR, Riggs MA, Yu KF, Andrews WW, Schwebke JR, and Klebanoff MA. The association of psychosocial stress and bacterial

vaginosis in a longitudinal cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 February; 194(2): 381–386.

57. OMS. Risoluzione dell'OMS sulla Salute dei migranti. 61esima Assemblea Mondiale della Salute, 24 Maggio 2008.

58. Paul K, Boutain D, Manhart L, Hitti J. Racial disparity in bacterial vaginosis: the role of socioeconomic status, psychosocial stress, and neighborhood characteristics, and possible implications for preterm birth. *Soc Sci Med.* 2008.

59. Paavonen J. Chlamydia trachomatis infections of the female genital tract: state of the art. *Ann Med.* 2012;44(1):18-28

60. Pezzoli MC, El Hamad I, Scarcella C, Vassallo F, Speziani F, Cristini G, et al. HIV infection among illegal migrants, Italy, 2004–2007. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet]. Nov 2009.

61. Pretorius Christopher, Anilla Jagatt and Ronald F. Lamont. The relationship between periodontal disease, Bacterial Vaginosis, and preterm birth. *J. Perinat. Med.* 35 (2007) 93–99
62. Romero R., Espinoza J., Chaiworapongsa T., et al.: Infections and prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatol.* 2002; 7:259-274.
63. Romero R., Gomez R., Mazor M. Et al.: The preterm labor syndrome. In : Elder MG., Romero R., Romero R., Maymon E., Pacora P., et al.: Further observations on the fetal inflammatory response syndrome: a potential homeostatic role for the soluble receptors of tumor necrosis factor alpha; *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183:1070-1077.
64. Romero R., Mazor M.: Infection and preterm labor. *Obstet. Gynecol.* 1988; 31:553-584.
65. Salmaso, L. et al. Chi infetta chi? Aids, italiani e immigrati. *Prospettive Sociali e Sanitarie*, n. 2. 1994 in : *Il paziente immigrato.* Bologna, Cuamm, Editeam.

66. Salmaso, L. et al. La tubercolosi nell'immigrato. Prospettive Sociali e Sanitarie, n. 2. 1994 in: Il paziente immigrato. Bologna, Cuamm, Editeam
67. Schroder K: Zur pathogenese und Klinik des vaginalen Vaginalbiocoenose uaf sechs grundbilder. Zentralbl Gynaekol 1921; 45:1350-1361
68. Spinelli A, Laura Lauria, Michele Grandolfo, Giovanni Baglio, Marta Buoncristiano, Marina Pediconi, Ferdinando Timperi, Mauro Bucciarelli, Silvia Andreozzi . Analisi epidemiologica della salute materno infantile nelle popolazioni migranti . Atti LXXXVII Congresso Nazionale SIGO.
69. Standards Unit, Department for Evaluations and Standards Laboratory on behalf of the Virology Working Group on Standards & Quality in conjunction with the HPA Chlamydia Diagnosis Forum. Chlamydia trachomatis infection – testing by Nucleic Acid Amplification Tests (NAATS). Issue no: 2.1 Issue 29.09.08
70. Taylor-Robinson D, Lamont R. Mycoplasmas in pregnancy. BJOG 2011;118:164–174.

71. UNESCO . Social Transformations Themes: Migration > Glossary> Migrant. [http:// portal.unesco.org / shs/en/ev.php-URL_ID=3020&URL_DO= DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL_ID=3020&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html)

72. United Nations: Economic and Social Commission for Asia and the Pacific . Development of health systems in the context of enhancing economic growth towards achieving the Millennium Development Goals in Asia and the Pacific . Bangkok, Thailand, United Nations Economic and Social Commission for Asia and the Pacific [ESCAP], [2007]. [168] p. (ST/ESCAP/2449)

73. Verhelst R, Verstraelen H, Claeys G. et al.: Comparison between Gram stain and culture for the characterization of vaginal microflora: Definition of a distinct grade that resembles grade I microflora and revised categorization of grade I microflora. BMC Microbiology 2005, 5:61 doi:10.1186/1471-2180-5-61

74. Vullo V., Lichtner M., Miccoli A. Ruolo del fenomeno migratorio nella diffusione dell'infezione tubercolare in popolazione HIV –positiva. Atti del Convegno Nazionale Salute e Transculturalità. L'impegno scientifico e il contributo operativo del National Focal Point Italiano. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4 giugno 2009.

75. Wagstaff A, Paci P, Joshi H: Causes of inequality in health: Who you are? Where you live? or Who your parents were? In *Policy Research Working Paper no. 2713*. Washington DC: World Bank 2001

76. Ward, K A. 1992. Regional trends in viral STDs. *Int. J. STD & AIDS* 3: 371-372.

77. Wasserheit JN. 1992. Epidemiologic synergy: Interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. *Sexually Transmitted Diseases* 9:61-77.

78. Wasserheit, J.N. & Aral, S.O. 1996. The dynamic topology of sexually transmitted disease epidemics: implications for prevention strategies. *J. Infect. Dis.* 174 (Suppl 2): S201-S213.

79. Wasserheit, J.N. 1989. The significance and scope of reproductive tract infections among third world women. *Int. J. Gynecol. Obstetrics Suppl.* 3: 145-168.

80. Wilson J, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. World Health Organisation Paper 34. Geneva: WHO, 1968.

81. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research: Sexually transmitted and other reproductive tract infections: a guide to essential practice. The WHO 2005. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241592656.pdf>

82. WHO. Rio Political Declaration on Social Determinants of Health. World Conference on Social Determinants of Health: Rio de Janeiro, Brazil, 19-21 October 2011. <http://www.who.int/sdhconference/declaration/en/>

83. WHO 2012: Sexual and reproductive health and the MDGs. <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/mdgs/en/index.html>

84. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research : Global strategy for the prevention and control of sexually transmitted infections: 2006–2015. Key messages. World Health Organization, 2006

85. Yoon BH., Romero R., Park JS. Et al.: Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 182: 675-681.